

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 1362

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Andrey NICOLOV

Né le 16 Octobre 1934, à Sofia (Bulgarie)

Présentée et soutenue publiquement le 1962

LE SAIGNEMENT OPERATOIRE
(A PROPOS DES PROBLEMES POSES EN CHIRURGIE GENERALE)

Président : Mr. Jean MATHEY, Professeur.

Ets. GERMAIN

9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Andrey NICOLOV

Né le 16 Octobre 1934, à Sofia (Bulgarie)

Présentée et soutenue publiquement le

LE SAIGNEMENT OPERATOIRE

(A PROPOS DES PROBLEMES POSES EN CHIRURGIE GENERALE)

Président : Mr. Jean MATHEY, Professeur.



Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e
1962

THÈSE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

LE SAUVETEMENT OPÉRATOIRE

ROYAUX DES PHOENIXES POSÉS EN CHIRURGIE GÉNÉRALE

UNIVERSITÉ DE PARIS

LIBRAIRIE

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.),
BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.),
DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.),
HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.),
LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.),
OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS
(D.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL
(A.), TANON (L.).

DOYEN : Léon BINET,
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR : Jean VERNE
2me ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
	(JAYLE (M.-F.)
Biochimie médicale	(SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la	

mm.

chirurgie (Lariboisière).....	N...
Histologie.....	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P.)
Médecine du Travail.....	DESOLLE (H.)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie).....	FASQUELLE (R.)
Parasitologie.....	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale.....	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale.....	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUDIN (G.)
Pharmacologie.....	CHEYMOL (J.)
Physiologie.....	(BINET (L.)
Physiologie et pathologie obstétricale.....	(BARGETON (D.)
Physique médicale.....	(DOGNON (A.)
Radiologie médicale.....	(DJOURNO (A.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale.....	DESGREZ (H.)
Thérapeutique.....	N...
	CONTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale.....	(DESGREZ (P.)
	(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F.)
Embryologie.....	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive.....	DEPARIS (M.)
Parasitologie.....	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE (G.)
Pharmacologie.....	LEVY (Mlle J.)
Physiologie.....	PARROT (J.)
Physique médicale.....	KELLERSHOHN (L.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

mm.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M.)
(Beaujon.....	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(Cochin.....	LEGER (L.)
Cliniques (Hôtel-Dieu.....	PATEL (J.)
chirurgicales (Pitié.....	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine.....	GOSSET (J.)
(Salpêtrière.....	SICARD (A.)
(Tenon.....	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).....	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais).....	GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec).....	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca).....	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis).....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades).....	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne).....	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker).....	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)
(Boucicaut.....	LENEGRE (J.)
(Broussais.....	SOULIE (P.)
Cliniques médicales (Cochin.....	JUSTIN-BESANÇON (L.)

mm.

Cliniques médicales	(Cochin)	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M.)
	(Lariboisière)	SEZE (S. de)
	(Pitié)	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie théra-		
peutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique		
(Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète		
sucré et des maladies de la nutri-		
tion (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
	(Baudelocque)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	(Foch(Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique		
(Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique		
(Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puéricul-		
ture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale		
(Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie		
(Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infan-		
tile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et		
sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		
(Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale		
(Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première		
enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Médecine.....^{MM.}
 (BOUR (H.)
 (LHERMITTE (F.)
 (PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
 ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

^{MM.}
 Anatomie.....
 (CABROL (C.)
 (COUINAUD (C.)
 (GILLOT (C.)
 (OLIVIER (G.)
 (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
 (Pr. s. ch.
 (ABELANET (R.)
 (BUSSE (F.)
 Anatomie pathologique.....
 (CHOMETTE (G.)
 (GUYGOU (Ch.), M. conf.
 (NEZELOFF (Ch.)
 (ORCEL (L.)
 (PAILLAS (J.)
 Anesthésiologie.....
 (KERN (E.)
 (VOURC'H (G.)
 (BARBIER (P.)
 Bactériologie.....
 (CHRISTOL (D.)
 (LE MINOR (L.)
 (TOURNIER (P.)
 (BAULIEU (Et.)
 (M. conf.
 (BOURILLON (R.)
 (CARTIER (P.)
 Biochimie médicale.....
 (DREYFUS (J.-Cl.)
 (GONNARD (P.)
 (KRUH (J.)
 (JEROME (H.)
 Biologie appliquée à l'Education
 physique et aux Sports.....
 (PLAS (F.)
 (BOIRON (M.)
 (DENOIX (P.)
 Carcinologie.....
 (MATHE (G.)
 (SELIGMANN (M.)

mm.

Dermato-syphiligraphie.....	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie.....	LEDOUX-LEBARD (G.) (BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.)
Hématologie.....	(DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.) (COUJARD (R.), Pr. s. ch.
Histologie.....	(MAROIS (M.) (RACADOT (J.) (BESANÇON (F.)
Hydrologie.....	(CORNET (A.) (BOYER (J.), Pr. s. ch.
Hygiène.....	(BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses.....	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.) (DEROBERT (L.), Pr.s.ch.
Médecine légale.....	(FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du Travail.....	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie.....	PERTUISET (B.) (GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.)
Obstétrique.....	(MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBÉY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.) (BREGEAT (P.)
Ophtalmologie.....	(DUBOIS (A.) (SARAUX (H.) (JUDET (R.)
Orthopédie.....	(MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie.....	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)

mm.

Parasitologie	(GOLVAN (Y.) (LAPIERRE (J.) (BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CAUCHOIX (J.) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale.....	(GAUDART d'ALLAINES (Cl. de) (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LEVEQUE (B.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) (BENHAMOU (J.-P.) (BERTHAUX (P.) (BOIVIN (P.) (CROSNIER (J.)
Pathologie expérimentale	HARTMANN (L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (MIKOL (Cl.) (RICHTER (G.) (AUSSANNAIRE (M.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.) (BROCARD (H.)
Pathologie médicale.....	(BUGE (A.) (CATINAT (J.) (CHRETIEN (J.)

mm.

Pathologie médicale	(COBLENTZ (B.)
	(CONTAMIN (F.)
	(COURY (C.)
	(ETIENNE (J.-P.)
	(FREZAL (J.)
	(FRITEL (D.)
	(HENNEQUET (A.)
	(HIMBERT (J.)
	(HOUSSET (E.)
	(LAROCHE (Cl.)
	(LESOBRE (R.)
	(MACREZ (C.)
	(MOREAU (L.)
	(NICK (J.)
	(ROYER (P.)
	(TOURNEUR (R.)
Pédiatrie-Puériculture.....	(WOLFROMM (R.)
	(JOSEPH (R.)
	(LAFOURCADE (J.)
	(LEPERCQ (G.)
	(MANDE (R.)
	(MOZZICONACCI (P.)
	(POLONOVSKI (C.)
	(ROSSIER (A.)
	(VIALATTE (J.)
Pharmacologie	(BOISSIER (J.)
	(LECHAT (P.)
	(BARRES (G.)
	(DEJOURS (P.)
Physiologie	(DURAND (J.)
	(GIRARD, M. conf.
	(HUGELIN (A.)
	(SCHERRER (J.)
	(CHANTEUR (J.)
Physique médicale	(GOUGEROT (L.), M. conf.,
	(Pr. s. ch.
	(GREMY (F.), M. conf.
	(MILHAUD (G.)
	(PELLERIN (P.)
	(ROUCAYROL (J.-Cl.)
	(TUBIANA (M.), M. conf.
	(KREIS (B.)
	(MEYER (A.)
	(RENAULT (P.)
Pneumo-phthisiologie.....	

MM.

Psychiatrie.....	PICHOT (P.) (DENIKER (P.)
Psychiatrie infantile.....	(DUCHE (D.) (FLAVIGNY (H.) (LAPRESLE (J.)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F.) (CERNEA (P.) (CHAPUT (Mme A.),
Stomatologie.....	(M. conf. agr. (GRELLET (M.) (CHASSAGNE (P.)
Thérapeutique.....	(LAMOTTE (M.) (MARCHE (J.) (AUVERT (J.)
Urologie.....	(MOULONGUET (A.) (QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Anatomie.....	DEBEYRE (J.) (ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale.....	(AMELINE (A.), Pr.s.ch. (VERNE (J.-M.) (PERRAULT (M.)
Clinique médicale.....	(RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale.....	(GRASSET (J.) (MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique.....	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
Clinique urologique.....	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE
ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J.)
Secrétaire principal..... Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine..... M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur..... Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires..... (Mmes CONTET (J.),
(FORGET (F.),
(Mlles LAURENT (H.),
(LE NOIR (G.),
(QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798,
L'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improba-
tion.

A MON PÈRE



A MONSIEUR LE PROFESSEUR Jean MATHEY

Qui nous a fait le très
grand honneur d'accepter
la présidence de notre
thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Maurice CHAMPEAU

Qui nous a ouvert son
service.

A MADAME LE DOCTEUR Simone DESVIGNES

Qui a guidé nos premiers
pas en anesthésiologie et
qui nous a inspiré cette
thèse.

A MADAME LE DOCTEUR Juliette FREDET

Qui nous a enseigné
l'anesthésiologie en
chirurgie cardio-thora-
cique.

I n t r o d u c t i o n

L'hémorragie est, au même titre que l'infection, un des problèmes les plus anciens de la chirurgie. Elle a également été, pendant très longtemps, une de ses limites. Et, malgré les progrès considérables de la réanimation moderne, le saignement pose encore, de temps en temps, des problèmes devant lesquels le chirurgien se trouve sinon désarmé, car il peut agir, du moins désarmé de voir subitement ses moyens puissants perdre leur efficacité habituelle.

Fort heureusement, de tels cas sont rares. Mais le saignement, associé inévitable de l'acte opératoire, pose des problèmes de confort pour le chirurgien en cours d'intervention et pour le malade pendant la convalescence qui, aussi bénins qu'ils soient, ne sont pas moins importants. En effet, pendant l'intervention, le saignement peut obliger le chirurgien à changer de tactique, le limiter dans ses buts, ou alors prolonger dangereusement la durée de l'opération. Il en résulte une guérison moins rapide ou incomplète.

D'autre part, le remplacement des pertes sanguines n'est pas sans danger et, malgré une discipline rigoureuse, les erreurs transfusionnelles n'ont pas disparu. Avec la multiplication des transfusions, la fréquence des agglutinines irrégulières dans la population augmente. Une transfusion en moyenne sur 100 est suivie d'hépatite virale (les chances de la contracter sont proportionnelles au nombre de flacons reçus) et une sur 20 donne lieu à des réactions de type pyrogène ou allergique.

Ces considérations ont amené de nombreux auteurs à étudier et à proposer des techniques visant à diminuer le saignement du champ opératoire, voire à rendre ce dernier totalement exsangue. Malheureusement, ces techniques ne sont pas exemptes de danger et il est parfois difficile, entre l'une d'elles et la transfusion, de choisir le moindre mal.

Nous avons limité cette étude à une revue bibliographique qui est loin d'être complète et à l'étude de quelques observations en chirurgie biliaire et digestive haute.

Nous avons suivi le plan suivant dans l'exposé de ce problème :

Revue historique.

L'hémostase physiologique.

L'hémorragie.

Facteurs du saignement opératoire.

Evaluation des pertes sanguines.

Prévention du saignement opératoire.

Traitement du saignement opératoire.

Pronostic du saignement opératoire.

Le saignement opératoire en chirurgie générale.

Conclusions.

REVUE HISTORIQUE

Les plaies et la perte de sang concomitante ont posé de gros problèmes au chirurgien primitif. Le traitement préhistorique de l'hémorragie était la compression et le bandage avec tamponnement, complété plus tard par l'emploi d'astringents. Encore plus tard, la cautérisation et l'huile bouillante étaient utilisées pour arrêter l'hémorragie. Ces techniques avaient cours pendant tout le Moyen Age et même après Ambroise PARE.

Cependant, des mesures plus précises pour le contrôle et la prévention de l'hémorragie ont été proposées longtemps avant. La torsion des vaisseaux et la ligature ont probablement été découvertes par l'Ecole alexandrine, car ces techniques ont été introduites dans la chirurgie romaine par EULPISTIUS d'Alexandrie peu avant le début de l'ère chrétienne.

La médecine grecque et alexandrine a été transmise à la postérité par trois grands encyclopédistes: CELSE, GALENE et ORIBASE.

CELSE, qui vécut à Rome vers le début du premier siècle après J.C., donne la première description précise de l'usage de la ligature. Dans sa discussion sur "Les moyens convenables d'arrêter une hémorragie", il écrit :

"Si l'on a peur qu'il puisse y avoir un saignement, on devra remplir la plaie de charpie sèche, la couvrir d'une éponge trempée dans de l'eau froide et essorée, et comprimer avec la main. Si le saignement continue, il

est recommandé de changer la charpie assez souvent, et si ceci reste sans effet, on peut humecter la charpie de vinaigre, celui-ci agissant d'une façon très énergique pour arrêter le saignement. Certains médecins, en effet, le versent dans la plaie, mais il est très discuté d'utiliser un agent qui, comme le vinaigre, arrête le saignement trop complètement, car il est capable de produire une inflammation intense des tissus. Le même raisonnement s'applique avec encore plus de force à l'emploi de corrosifs et de caustiques, qui produisent une escarre. Malgré l'efficacité de la plupart d'entre eux à arrêter l'hémorragie, leur utilisation devrait être abandonnée.

"Enfin, si le saignement persiste, il sera nécessaire d'attraper le vaisseau qui saigne, de le lier en deux endroits près de la plaie, et de le couper entre ces deux ligatures, afin qu'il puisse se rétracter. Si les circonstances sont telles, que ce plan ne puisse être effectué, il est alors recommandé d'appliquer un cautère chauffé au rouge sur le vaisseau qui saigne."

Il est intéressant de noter que la ligature était utilisée presque en dernier ressort, peut-être parce que la technique de son application n'était pas encore codifiée.

HELIODORE, qui vécut pendant la période gréco-romaine, au début du deuxième siècle après J.C., écrit, en discutant de la herniotomie : "Nous lions les plus gros vaisseaux, mais quant aux petits, nous les attrapons avec des crochets et nous les tordons plusieurs fois, obturant ainsi leur orifice."

Malgré la connaissance de la ligature à cette époque, elle ne fut pas employée dans les amputations, interventions qui n'étaient pratiquées qu'une fois la gangrène installée, l'incision étant faite à distance des tissus sains. Néanmoins, HELIODORE écrit à ce sujet : "La main et le pied sont amputés

si la gangrène s'installe ou la nécrose de toute autre origine. Les parties distales d'une extrémité sont amputées avec moins de risques, et les parties au-dessus du coude et du genou avec plus de risques, à cause du grand danger d'hémorragie après la section des gros vaisseaux."

GALENE (130-200 après J.C.) a conseillé la ligature des artères quand l'hémorragie ne peut pas être contrôlée d'une autre façon et il l'aurait utilisée dans des amputations. Pour ses ligatures, il se servait de lin celtique.

Paul AEGINATA copie GALENE dans son traité sur l'hémorragie, mais il ajoute : "Vous pouvez savoir si c'est une veine ou une artère qui saigne de ce que le sang d'une artère est plus clair et plus fluide, et sort par pulsations."

Pendant le millénaire qui suivit, la chirurgie atteignit un niveau de plus en plus bas. Rien, concernant la perte de sang, n'a été enseigné aux barbiers-chirurgiens, qui ne connaissaient pas la ligature et le cautère. Les caustiques et les astringents dominaient le traitement de l'hémorragie.

LANFRANCHI, originaire de Milan, associé de Jean PITARD au collège de Saint-Côme à Paris, fondé par ce dernier en 1306, a écrit un traité, "Chirurgia Magna", dans lequel il discute du problème de l'hémorragie. Il distingue le saignement veineux et le saignement artériel et conseille l'emploi d'un styptique avec compression digitale pendant une heure et, dans les cas sévères, la ligature.

Henri de MONDEVILLE, contemporain de LANFRANCHI, était partisan de la ligature. Il écrit : "Distinguez toujours entre saignement en nappe, saignement en jet et hémorragie d'une plaie interne." Il souligne l'inconvénient du cautère dans l'arrêt de l'hémorragie : quand l'escarre tombe, l'hémorragie peut reprendre et la plaie devra être ouverte pour une nouvelle application du cautère. "Isolez le vaisseau des parties environnantes à l'aide du couteau et tordez avec une

ligature. Ne laissez pas la plaie saigner, comme le dit Galène, avec l'intention de prévenir l'inflammation, parce que vous allez diminuer la vitalité du malade, lui donner deux maladies au lieu d'une et favoriser l'hémorragie secondaire. Lorsque le pansement a été fait avec soin, ne le touchez pas pendant quelques jours. Ne tiraillez pas les pansements, la Nature travaille mieux toute seule."

Guy de CHAULIAC préconisait l'usage des styptiques et du cautère.

Ce n'est qu'avec Ambroise PARE (1510-1590) que l'emploi de la ligature fut rétabli pour le contrôle de l'hémorragie et l'usage du cautère et de l'huile bouillante rejeté.

Il est difficile de comprendre pourquoi le contrôle de l'hémorragie par l'application d'un garrot n'est pas mentionné plus tôt dans les écrits des chirurgiens, car la compression est une des premières techniques mentionnées dans les textes égyptiens et grecs. Apparemment, la première référence de son emploi est l'introduction du garrot par MOREL en 1674. Il a été utilisé avec succès dans une amputation de la cuisse, pratiquée à l'Hôtel-Dieu, à Paris, en 1688. A propos de compression, on raconte que LISTON, chirurgien écossais, comprimait les vaisseaux fémoraux avec la main gauche, alors qu'il amputait la cuisse avec la main droite.

Von ESMARCH, de l'Université de Kiél, grand chirurgien militaire, a standardisé la compression pour l'hémostase chirurgicale, quand, en 1873, il décrivit la bande qui, depuis, porte son nom.

Il existe une incertitude quant au premier qui inventa et utilisa la pince hémostatique ou les clamps : Eugène KOEBERLE, chirurgien alsacien, ou Jules PEAN, de Paris, dans le début des années 1870. Pendant longtemps après leur introduction, les pinces hémostatiques étaient à bout arrondi et traumatisaient les tissus. HALSTED a introduit les pinces fines, beaucoup moins traumatisantes.

Une nouvelle forme de la cautérisation d'autrefois est apparue avec l'électrocoagulation. Cette technique, mieux dosée, plus précise et moins traumatisante que le fer chauffé au rouge des anciens, est basée sur les expériences d'ARSONVAL (1893) sur l'action physiologique des courants alternatifs à grande fréquence. Les courants de moins de 10.000 cycles par seconde produisent des contractions musculaires, mais les fréquences plus élevées produisent de la chaleur. CLARK a défini les méthodes d'électro-dissection et d'électro-coagulation en 1932. Ses expériences sur l'électro-chirurgie ont été le facteur le plus important pour l'expansion rapide de ces techniques (356).

L'histoire de la réanimation est beaucoup plus courte. Elle commence en 1900, avec la découverte des groupes sanguins par LANDSTEINER et par WIENER. La notion de volume sanguin a été développée au cours de la première guerre mondiale. Les premières mesures des pertes sanguines per-opératoires ont été faites par GATCH et LITTLE en 1924 à l'aide de la méthode colorimétrique, mais la compensation quantitative per-opératoire n'a été rendue possible qu'avec l'application de la méthode gravimétrique, décrite par WANGENSTEEN en 1942. Depuis, la réanimation ne vise pas à traiter le choc hémorragique déjà constitué, mais à le prévenir par une compensation adéquate et opportune.

Les premières mesures de la perte sanguine per-opératoire ont été publiées en France par LERICHE en 1939. Un an plus tard, GOSSET a confirmé ces chiffres. La pesée des compresses a été introduite et popularisée en France par THOMERET (1948), GOSSET (1953) et J.P. BINET (1955).

Le plasma a été largement utilisé pendant la deuxième guerre mondiale, de même que le premier substitut : la polyvinylpyrrolidone (PVP). Les gélatines et le dextran ont été introduits un peu plus tard.

L'application du curare a modifié les techniques anesthésiques et a posé le problème de la prévention du saignement. L'hypotension contrôlée d'une part, l'hypothermie et la circulation extra-corporelle d'autre part, sont venues répondre à cette demande.

Ainsi, grâce aux efforts de nombreux expérimentateurs et cliniciens des cinq continents, les progrès de l'anesthésie et de la réanimation et l'amélioration constante des techniques chirurgicales ont permis des interventions de plus en plus audacieuses.

L ' HÉMOSTASE PHYSIOLOGIQUE

Le facteur essentiel de l'hémostase est l'intégrité du système vasculaire. Toute solution de continuité dans la paroi d'un élément quelconque du système vasculaire entraîne une hémorragie, si minime soit-elle.

La quantité de sang perdue sera proportionnelle à la vitesse moyenne et à la durée de l'hémorragie. La vitesse moyenne d'écoulement sera proportionnelle au gradient moyen de pression intra-vasculaire - extra-vasculaire, à la dimension de la brèche, à la viscosité du sang.

Le saignement dépend donc de multiples facteurs, parmi lesquels les plus importants sont la nature du vaisseau lésé et le fonctionnement plus ou moins correct des mécanismes hémostatiques.

Nous allons étudier, après un bref rappel de la dynamique circulatoire, les différents éléments de l'hémostase physiologique.

o
o o

1.- LA DYNAMIQUE CIRCULATOIRE.

La première démonstration de la nature et des mécanismes principaux de la circulation a été donnée par William HARVEY en 1628. Peu après lui, en 1661,

MALPIGHI a décrit les capillaires. Ainsi a été établie la continuité anatomique du système vasculaire. Ce dernier consiste en une série de tubes fermés, les artères, les capillaires et les veines, et un organe central de propulsion : le coeur. Le sang est poussé par le coeur dans les artères, desquelles il passe dans les capillaires, ensuite dans les veines, qui le ramènent au coeur. Pour que ce mouvement puisse se faire, un gradient de pression est indispensable. La pression exercée par le sang sur les parois des vaisseaux est déterminée par le débit cardiaque et par la résistance périphérique. Elle est très élevée en deçà de la section qui exerce la résistance la plus grande, c'est-à-dire dans les artères. Elle baisse rapidement au niveau des capillaires et continue à diminuer progressivement le long des veines, atteignant un minimum dans les oreillettes.

Le système artériel peut être considéré comme un tube élastique, dont le contenu est maintenu sous une pression élevée par l'activité cardiaque. Dans ce tube, il existe des fuites, dont l'ouverture est déterminée par le tonus des artérioles. La contraction et le relâchement des muscles artériolaires se trouvent sous un contrôle nerveux et humoral, qui régit la répartition du sang aux différents organes, selon leurs besoins physiologiques. La contribution des muscles artériels à la propulsion du sang, si toutefois elle existe, doit être très peu importante.

Dans les capillaires, le mouvement du sang s'effectue sous la seule action du gradient de pression. La pression capillaire augmente lorsque le sang artériel arrive sous une pression plus forte, en cas d'hypotonie artériolaire, ou bien lorsqu'un obstacle fait augmenter la pression veineuse. Dans ce cas, la pression capillaire s'établit à environ 10 mm. Hg au-dessus de la pression veineuse.

La résistance des capillaires aux forces mécaniques qui agissent sur eux est différente selon les sujets et selon les circonstances. Dans certains cas, le moindre traumatisme peut provoquer la rupture des capillaires.

La cause essentielle de la circulation veineuse est la différence de pression entre les capillaires et l'oreillette droite, dont le facteur principal est l'activité cardiaque. Il existe des facteurs accessoires, tels que la pression négative intrathoracique. Le coeur a aussi une certaine force d'aspiration. La circulation veineuse est influencée également par des variations locales et générales de la capacité du système veineux, dues à la contraction des muscles veineux ou aux variations du volume sanguin. L'effet de la contraction musculaire sur le retour veineux est clairement démontré.

Le débit cardiaque est fonction du retour veineux. Celui-ci est maximum pour une pression moyenne dans l'oreillette droite entre -2 et -4 mm. Hg. Il diminue rapidement avec l'augmentation de la pression et devient 0 pour la pression de 7 mm. Hg (191). Toute variation de la pression veineuse modifie la résistance périphérique dans le sang opposé (364), alors que le retour veineux est directement proportionnel à celle-ci (362).

2.- LA VASOCONSTRICTION.

Le premier abord scientifique de la physiologie de l'hémostase est dû à PETIT (1731). Il a conclu que l'hémorragie s'arrête par la formation d'un caillot de sang. Il a observé qu'une partie du caillot se trouvait à l'intérieur du vaisseau et il l'a appelé bouchon, et qu'une autre partie était extravasculaire, qu'il a nommée couvercle. Il a observé l'adhérence des caillots à la tunique interne des vaisseaux.

Cinq ans plus tard, MORAND (1736) a proposé une autre explication. D'après lui, une artère peut subir une contraction longitudinale, qui se traduit par un plissement, diminuant la lumière du vaisseau. Quoique l'hypothèse de MORAND fût anatomiquement fautive, puisque les muscles artériels sont circulaires et non longitudinaux, il introduisit la notion importan-

te de la contraction vasculaire comme facteur de l'hémostase. Cette hypothèse a été préférée à celle de PETIT et ce n'est qu'en 1805 que JONES a présenté une conception de l'hémostase qui réunit les deux points de vue. Il a postulé : "Nous ne pouvons plus considérer l'arrêt de l'hémorragie comme un effet simple et mécanique, mais comme un processus, réalisé par des phénomènes concourants et successifs de différentes origines : ils peuvent consister simplement en la rétraction et la contraction de l'artère, la formation d'un caillot à son ouverture, l'inflammation et la consolidation de son extrémité par l'effusion de lymphé coagulante dans son canal, entre sa tunique et la substance cellulaire qui l'entoure".

Au XIX^{me} siècle, surtout pendant la deuxième moitié, les découvertes dans le domaine de la coagulation ont dominé et la théorie de la contraction resta ignorée ou oubliée. Un chirurgien comme Joseph LISTER a contribué activement au progrès de la théorie de la coagulation (1863).

En 1923, MAGNUS a remis la théorie contractile au premier plan. Il a montré que l'artère lésée peut se contracter si fortement que la lumière en est obliterée et le courant sanguin totalement interrompu. Il a conclu que le processus de l'hémostase doit être considéré comme une propriété du vaisseau lui-même et que la coagulation du sang n'est pas le seul, ni même peut-être le facteur essentiel de l'étanchement.

MORAWITZ, qui a formulé en 1904 la théorie classique de la coagulation, a remarquablement élargi sa conception de l'hémostase 20 ans plus tard, disant que, dans le contrôle du saignement, vaisseau et sang agissent dans une unité inséparable, et il est tout aussi erroné de considérer le vaisseau seul que d'attribuer toutes les anomalies de l'hémostase au sang.

STEGEMANN a remarqué l'obturation par adhésion des surfaces endothéliales sous l'effet de la contraction vasculaire ou de la compression. D'après ROSKAM, cette adhésivité accrue des cellules endothéliales irritées ou lésées est un type d'opsonisation

par précipitation d'une protéine adhésive.

L'hémostase artérielle consiste en deux phases : vasoconstriction et coagulation. L'arrêt permanent de l'hémorragie dépend de la formation d'un caillot, ce qui est impossible sans le concours de la contraction initiale. L'hémostase capillaire se fait par adhésion des parois endothéliales. L'hémostase veineuse se produit par la formation d'un bouchon plaquettaire et adhésion des parois veineuses aux endroits de contact endothélial (87).

La première réaction de l'organisme à l'hémorragie est donc la contraction du vaisseau lésé avec sténose totale ou presque totale au niveau de la lésion. Cette sténose est rapide, son maximum est atteint en 10 secondes, mais elle ne se maintient pas très longtemps. Cependant, la dilatation ne survient que lorsque le clou hémostatique est formé. Si l'on empêche sa formation, la sténose vasculaire persiste plus longtemps. A ce moment, il peut se former un accolement des parois du vaisseau, qui est obturé de cette manière. Cet accolement est rare lorsque le vaisseau a été sectionné à l'aide d'un bistouri très aigu, et fréquent si un bistouri émoussé a été utilisé. L'intensité de ces réactions vasculaires à la section est augmentée par l'éphédrine, l'adrénochrome, la cocaïne, la sympathectomie (T. 12).

Le mécanisme de cette réaction vasculaire à la lésion est encore du domaine des hypothèses. En particulier, l'intervention de la sérotonine et de la kinine plasmatique n'est pas universellement admise.

Il semble que la sensibilité des vaisseaux à l'adrénaline peut varier dans des proportions considérables. Ainsi, l'hémorragie de très faible importance (1,5 % du volume sanguin en une heure) augmente la sensibilité des artérioles à l'adrénaline et diminue 25-30 fois sa concentration minima active (466).

D'autre part, toute lésion vasculaire, comme

toute lésion tissulaire, amorce le processus de la coagulation et active le facteur Hageman. Mais cette enzyme, qu'est le facteur Hageman activé, semble avoir plusieurs substrats. Il agit, d'une part sur le PTA et déclenche la génération de la thromboplastine, mais aussi sur une substance plasmatique, appelée componente B (286), à partir de laquelle est formée la kinine plasmatique ou substance de souffrance. La kinine, qui stimule les muscles lisses, peut également être formée sous l'action de la plasmine (254). Le facteur Hageman pourrait intervenir ici encore, car il agirait sur le proactivateur circulant et le transformerait en activateur du plasminogène (217).

Enfin, sous l'action de quantités minimales de thrombine (186, 465), les plaquettes libèrent un facteur vasoconstricteur, qui a été identifié à la sérotonine (5-hydroxy-tryptamine) (64). La sérotonine diminue le temps de saignement (104, 246) par la vasoconstriction qu'elle produit (43, 61).

3.- L'AGGLUTINATION DES PLAQUETTES.

Les plaquettes ont été observées par DONNE en 1842, pour la première fois. Il les a distinguées des globules rouges et blancs et les a nommées "les globulines". HAYEM les considérait comme les précurseurs des érythrocytes et les avait appelées hémato-blastes. BIZZAZERO a montré qu'il s'agissait d'un type de cellules distinctes et a observé le premier qu'elles possédaient la particularité de s'agglutiner ou d'adhérer à des surfaces étrangères. MOSEN les a isolées du plasma oxalaté et, enfin, WRIGHT a montré qu'elles étaient formées dans la moelle osseuse par la fragmentation des mégacaryocytes.

La fonction des plaquettes a été encore plus discutée que leur existence. ZIMMERMANN a noté, en 1846, leur propriété de s'agglutiner. Cette observation a été confirmée par SCHULTZE en 1865. WHARTON JONES a observé des amas de plaquettes qui, avec des

traînées de fibrine, arrivaient à bloquer le courant sanguin dans une artère. Un peu plus tard, MONTEGAZZA a observé que les plaquettes s'agglutinent sur un fil introduit dans le sang, et qu'un amas similaire se forme au niveau d'une lésion de la paroi vasculaire. Cette agglutination précède l'apparition de la fibrine. ZAHN a observé que l'hémostase après la section d'un vaisseau se fait par un thrombus blanc et non par un caillot. HAYEM a appelé ce thrombus blanc le clou hémostatique.

Le rôle des plaquettes dans la coagulation a, lui aussi, été très discuté. HAYEM et BIZZAZERO ont conclu tous les deux que les plaquettes, lors de leur agglutination, libèrent une substance qui est indispensable à la formation de la fibrine. Plus tard, KEMP a écrit que les plaquettes libèrent une substance qui est probablement le "fibrin ferment". DELEZENNE a montré qu'un plasma sans plaquettes devient incoagulable. MORAWITZ et HOWELL ont supposé que les plaquettes donnaient de la prothrombine en même temps que de la thromboplastine. BORDET et DELANGE ont admis que les plaquettes ne libèrent que de la thromboplastine.

Le rôle des plaquettes dans la rétraction du caillot a été confirmé par HAYEM et discuté par beaucoup d'autres. Cependant, la signification physiologique de ce phénomène n'est toujours pas expliquée par une expérimentation solide.

L'action vasoconstrictrice des plaquettes a été découverte par STEWART et ZUCKER (1913) et, plus tard, confirmée par beaucoup d'autres. LESOURD et PAGNIEZ ont remarqué en même temps que l'extrait de plaquettes avait une action hypotensive sur l'organisme entier.

L'adhésivité des plaquettes est augmentée par la thromboplastine (59), mais la présence de prothrombine semble indispensable (60). Enfin, la thrombine produit une agglutination des plaquettes avant même la coagulation du sang, en présence d'ions bivalents. Cet effet existe même si la coagulation a été entra-

vée par citrate ou héparine. L'agglutination est attribuée à une protéine, située sur la surface des plaquettes, semblable ou identique au fibrinogène (186).

Un facteur agglutinant les plaquettes a été mis en évidence dans celles-ci et dans les globules rouges. Il est thermostable, non protéinique. Son action est indépendante de la coagulation, l'agglutination est entièrement réversible lorsqu'il est détruit par le plasma ou les leucocytes (326).

Un schéma, concernant le rôle des plaquettes dans l'hémostase, qui complète et résume les constatations déjà citées, est proposé par KASER-GLANZMANN et LÜSCHER (226). Toute lésion cellulaire s'accompagne de libération de ATP, ADP et AMP. Parmi ceux-ci, seul l'ADP produit une agglutination des plaquettes. En même temps, la lésion cellulaire amorce le processus de la coagulation, qui aboutit à la formation de petites quantités de thrombine. Celle-ci induit la métamorphose visqueuse des plaquettes, au cours de laquelle d'autre ADP est libéré et d'autres plaquettes sont agglutinées.

4.- LA COAGULATION DU SANG.

En 1666, MALPIGHI a observé qu'après le lavage d'un caillot, il restait des filaments de fibrine. Un siècle plus tard, HEWSON a décrit les premières techniques pour conserver le sang liquide en dehors de l'organisme. BUCHANAN (1835) a exprimé le premier l'hypothèse d'une précipitation enzymatique. HAMMARSTEN a découvert que la fibrine est formée à partir du fibrinogène sous l'action d'une seule enzyme, la thrombine. SCHMIDT a montré que la thrombine était formée d'un précurseur sous l'action d'une autre enzyme. En 1890, ARTHUS et PAGES ont démontré le rôle du calcium. Enfin, en 1904, MORAWITZ a réuni les données en deux équations :

Prothrombine + Ca + Thrombokinasé = Thrombine
Fibrinogène + Thrombine = Fibrine.

C'est pendant cette période, en 1878, que VIERORDT a décrit la première méthode permettant la détermination du temps de la coagulation.

Depuis 1904, beaucoup de découvertes importantes ont été faites : la découverte de l'héparine par Mc LEAN (1916), du temps de saignement par DUKE (1912), du citrate comme anticoagulant en 1915, mais aussi et surtout de la vitamine K par DAM, du dicoumarol par LINK et l'étude approfondie de la thrombine par QUICK.

Il est admis actuellement que la coagulation du sang se fait en trois étapes. Nous allons étudier successivement :

- la génération de la thromboplastine,
- la formation de la thrombine,
- la coagulation du fibrinogène.

La génération de la thromboplastine

La thromboplastine peut être formée par l'interaction de facteurs plasmatiques et plaquettaires, comme au cours de la coagulation in vitro ; c'est la voie intrinsèque de sa génération. Elle peut être formée par l'interaction de facteurs tissulaires et plasmatiques à la fois, suivant la voie extrinsèque. Il est facile de délimiter ces deux voies de la génération de la thromboplastine dans les conditions du laboratoire, mais au cours de l'hémostase normale le concours de ces deux systèmes semble être la règle.

La coagulation in vitro est initiée par le contact avec des surfaces étrangères mouillables. Au cours de l'hémostase normale, il semble que la phase de contact peut être amorcée par des facteurs tissulaires, libérés au niveau de la lésion (41). De faibles quantités de thromboplastine tissulaire peuvent déclencher tant le système extrinsèque que le système

intrinsèque de la génération de la thromboplastine (445).

Il existe dans le plasma une bêta-globuline qui, au contact de surfaces étrangères mouillables, se transforme en une enzyme active. C'est le facteur Hageman, ou facteur de contact. D'après certains auteurs (324), il serait lié à un inhibiteur qui serait adsorbé par le verre au cours de l'activation. Mais la plupart des chercheurs admettent que le facteur Hageman est réellement activé par le contact (285, 363) et le verre ne semble pas agir en adsorbant un inhibiteur (403).

Le facteur Hageman ainsi activé agit sur le PTA (plasma thromboplastin antecédent) circulant, qui est transformé en produit actif (415) sous cette action enzymatique (362a). Une activation identique peut se développer spontanément dans des préparations de PTA.

Le facteur Hageman semble également activer le PTC (plasma thromboplastin component) (253), directement ou par l'intermédiaire du PTA activé (287). Ce dernier possède aussi une activité enzymatique. Son rôle dans la génération de la thromboplastine semble être limité à l'activation du PTC.

Le PTC est une bêta-globuline. Son taux normal dans le plasma est de 1 mg. % (6). Il réagit ou se combine avec le facteur 8 (anti-hémophilique A) et forme le produit de génération 1 (287). La génération du produit 1 est accélérée par de petites quantités de thrombine (207). L'héparine peut intervenir dès ce stade et inhiber la génération de la thromboplastine (405).

La réaction ultérieure du produit intermédiaire 1 est presque instantanée en présence de concentration optimale de phospholipides. Cette réaction demande 15 secondes en présence de plaquettes intactes (207).

Le produit intermédiaire 2 ainsi obtenu se transforme en thromboplastine en présence d'accéléri-

ne (142, 234).

Un nouveau facteur, le TCA (thromboplastin generation accelerator) a été mis en évidence dans certains états thrombotiques. C'est aussi une bêta-globuline, mais différente de tous les autres facteurs connus, qui semble accélérer la génération de la thromboplastine et augmenter la quantité produite. Elle n'est pas modifiée par le traitement dicoumarinique (344).

Tout au long de cette transformation, la présence de calcium semble indispensable, mais elle l'est surtout pour l'interaction entre la thromboplastine et la proconvertine, au cours de laquelle se forme la convertine (224, 253).

La génération extrinsèque de la thromboplastine n'est pas totalement indépendante des facteurs plasmatiques. L'extrait concentré de tissu cérébral réagit avec le sérum en présence d'ions calciques et d'accélélerine. La vitesse de la réaction dépend du taux de convertine, et la quantité produite dépend de la concentration en facteur Stuart (208).

Cependant, dans les conditions de l'hémostase spontanée, les facteurs tissulaires ne se trouvent pas en grandes quantités. L'expérimentation a pu démontrer que les dilutions importantes de l'extrait cérébral ne peuvent remplacer que le PTA. Si l'extrait est un peu moins dilué, il peut corriger aussi le déficit en facteur Hageman ; mais pour remplacer le facteur 8 ou 9, il faut des concentrations 10 fois plus fortes que pour le PTA. (41).

La formation de la thrombine

La prothrombine en solution pure suit spontanément un cycle de plusieurs jours pour aboutir à la thrombine (88). L'activation de la prothrombine est autocatalytique (239). Elle passe par les étapes suivantes : dérivé prothrombinique 1, dérivé prothrombi-

nique 2, thrombine (88). C'est une réaction de protéolyse, accélérée par la thrombine ou la trypsine en présence de calcium (159, 238). Certains lipides augmentent la quantité produite dans les deux cas, mais la vitesse de la réaction est fonction de la concentration en accélélerine. Il semble qu'au cours de la coagulation, il se forme un complexe convertine-accélélerine (280), qui agit comme une prothrombinase.

Au cours de l'activation de la prothrombine, il se forme un dérivé différent de la thrombine : l'autoprothrombine C, qui possède une action coagulante et en même temps accélère la réaction prothrombine - thrombine (397).

La coagulation du fibrinogène

Pour que la coagulation puisse s'effectuer normalement, un taux de 200 mg % de fibrinogène semble indispensable (328). Au-dessous de 100 mg. %, l'hémostase spontanée est impossible (218).

Le fibrinogène (poids moléculaire 350.000) perd plusieurs fragments sous l'action protéolytique de la thrombine (144, 406). Les deux types de fibrinopeptides séparés, A et B, sont acides, électronégatifs (177, 260). Le monomère de fibrine ainsi obtenu a les mêmes forme et dimension que le fibrinogène. La première étape de la polymérisation est la formation d'un produit deux fois plus large et 6-10 fois plus long que le fibrinogène. Cette première réaction est réversible, alors que la polymérisation finale ne l'est pas (144). La thrombine est indispensable aussi pour la polymérisation des monomères de fibrine (240).

Le fibrinogène peut être coagulé par d'autres produits que la thrombine. L'extrait d'artère contient un facteur, appelé vasculokinase, qui coagule le fibrinogène en 30 minutes (307). L'application de courant continu dans une solution de fibrinogène fait coaguler celui-ci autour du pôle positif, en quantité

proportionnelle à celle de l'électricité qui a traversé la solution (389).

5.- LE SYSTÈME FIBRINOLYTIQUE.

La fibrinolyse est un phénomène très important pour le chirurgien, car elle peut survenir à la suite du traumatisme chirurgical. Elle est due à une enzyme protéolytique, la plasmine, qui détruit la fibrine et liquéfie les caillots, perturbant de cette façon le processus hémostatique normal.

La fibrinolyse post-mortem a été observée pour la première fois par MORGAGNI (299). L'irréversibilité du phénomène a été démontrée par GREEN, en 1887. DASTRE a observé les deux produits de la lyse, l'alpha- et bêta-fibrinoglobulines, et a introduit le terme de fibrinolyse (T 16). La fibrinolyse à la suite d'interventions chirurgicales a été observée simultanément par Mac FARLANE et par IMPERATI, en 1937 (15).

Le sang contient du plasminogène et un proactivateur. Ce dernier peut être transformé en activateur sous l'action de lysokinasés d'origine microbienne (304) ou tissulaire (reins et nodules lymphatiques) (27). Le tissu cancéreux possède une activité lysokinase plus élevée que celle du tissu normal (26). Le facteur Hageman activé peut déclencher aussi, par un processus enzymatique, l'activation du proactivateur (217).

Tous les tissus contiennent un activateur, qui est libéré au cours de lésions cellulaires (27). Cet activateur, produit dans le plasma à partir du pro-activateur ou libéré par les tissus traumatisés, entre en réaction stoechiométrique avec le plasminogène circulant pour former de la plasmine (25).

En même temps qu'elle détruit la fibrine, la plasmine est à l'origine de troubles graves de la

coagulation, car elle détruit aussi le fibrinogène et les facteurs 5 et 8 (225). D'autre part, les produits de la dégradation de la fibrine ont une action anticoagulante (148).

Il semble que la coagulation du sang est un processus continu, existant en dehors de toute lésion vasculaire. Mais les facteurs actifs ainsi formés en faibles quantités sont immédiatement inactivés par des inhibiteurs ou lysés par des enzymes protéolytiques. Le maintien à la fois de la fluidité du sang et des fonctions hémostatiques normales est le résultat d'un équilibre que grand nombre d'états pathologiques peuvent faire basculer d'un côté ou de l'autre.

L ' H É M O R R A G I E

L'hémorragie est la perte d'une certaine quantité de sang, d'une certaine partie de la masse sanguine totale. L'abondance de l'hémorragie est en même temps une notion de quantité absolue et une notion de quantité relative. La première est importante pour guider la réanimation, la seconde détermine les signes cliniques de l'hémorragie. Il est donc indispensable de connaître les deux.

Les premiers essais pour mesurer la masse sanguine ont été faits par WELCKER, en 1854. Sa technique consistait à prélever une petite quantité de sang, la diluer cent fois, ensuite saigner l'animal, rincer son système vasculaire et diluer le liquide ainsi recueilli jusqu'à ce que sa teinte soit identique à celle de l'échantillon déjà prélevé. La totalité du liquide obtenu, divisée par cent, donne la masse sanguine.

Depuis, des méthodes indirectes ont été utilisées, mesurant soit le volume plasmatique, soit le volume globulaire (en calculant à l'aide de l'hématocrite la masse totale), soit les deux.

La répartition du sang dans le système vasculaire est variable et difficile à déterminer avec précision. Il existe des chiffres approximatifs : aorte - 2 % ; artères - 8 % ; artérioles - 1 % ; capillaires - 5 % environ ; veines - 54 % environ ; cavités cardiaques - 12 % ; circuit pulmonaire - 18 %. On peut considérer qu'environ 10 % du volume sanguin est contenu dans les réservoirs veineux splanchnique et sous-cutané.

La perte de 10-15 % du volume sanguin ne modifie pas ou très peu la tension artérielle et le pouls. La résistance périphérique est légèrement accrue. Il existe une antidiurèse avec rétention du sodium sous l'effet de l'aldostérone. Le retrait expérimental de 10 % du volume sanguin modifie peu la tension artérielle des animaux, mais augmente leur résistance périphérique (29). En clinique humaine, après un saignement de 400ml., le tonus artériolaire augmente, avec bradycardie et légère hypotension (101). Cette réaction est d'autant plus forte que la perte de sang a été plus rapide (248).

Chez le sujet en bon état, la perte de sang ne dépassant pas 10 % du volume sanguin est bien tolérée et les risques d'une transfusion sont plus grands que ceux de l'hémorragie non compensée.

L'hémorragie sans choc (perte de 20 à 30 % du volume sanguin) est le type de l'hémorragie observée en cas de pertes inattendues au cours des interventions chirurgicales. Les effets immédiats de cette hémorragie sont vasoconstriction, tachycardie, hypotension, oligurie. La sécrétion d'hormone anti-diurétique et d'aldostérone est accrue.

Une étude chez des chats, recevant ou perdant près de 20 % de leur volume sanguin, a montré que la masse sanguine du thorax et de l'abdomen participe pour 90 % dans ces fluctuations (140).

Le traitement d'une telle hémorragie doit être rapide. Une transfusion accélérée doit être mise en route.

La perte de plus de 50 % du volume sanguin est suivie d'une mort rapide. Lorsque la perte s'établit entre 30 et 50 %, un état de choc s'installe. Il se traduit par la chute de la tension artérielle au-dessous de 70 mm. Hg, un pouls rapide, une peau froide et moite, une oligurie extrême. La résistance périphérique est augmentée, le retour veineux diminué.

Si la pression veineuse est élevée, la transfu-

sion intra-artérielle s'impose. Le remplacement de la perte sanguine doit être immédiat et total. Si la transfusion a été retardée, il faudra la poursuivre jusqu'à ce que la courbe de la pression veineuse amorce une montée nette, signe de surcharge. Dans la phase terminale du choc, précédant l'arrêt cardiaque, et même dans les premières secondes après celui-ci, la transfusion intra-artérielle, associée au massage cardiaque, semble pouvoir redresser la situation (T 16).

Les effets retardés et les séquelles de l'hémorragie sont liés à l'hypoxie, à l'hypovolémie et à l'anémie. Chez le sujet sain, la perte de 10 % du volume sanguin serait rétablie en une heure environ par un mécanisme d'hémodilution. Cette restauration rapide du volume sanguin est très discutée et il semble que l'hémodilution se poursuit pendant 24 heures ou plus.

L'hypovolémie peut être à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë. Le ralentissement de la circulation, particulièrement au niveau des membres, augmente la coagulabilité (facteur 7 et prothrombine) (242) et le risque de thrombose post-opératoire.

Des modifications caractéristiques ont été observées dans le cerveau à la suite d'hémorragies importantes, cliniques ou expérimentales. Les cellules ganglionnaires du cerveau sont très sensibles à l'hypoxie due à l'hémorragie. On observe un oedème des cellules, une lyse des granules et de la substance de Nissl et une dégénérescence des noyaux (237). Cliniquement, on observe des troubles moteurs ou psychiques, qui sont souvent réversibles et répondent bien à la transfusion précoce. Seules, les lésions rétinienne peuvent être définitives. L'hémorragie dépasse en général 500 ml. Elle est brutale, suivie d'une baisse tensionnelle rapide et prolongée par débordement ou insuffisance des moyens de compensation. L'âge moyen des malades est aux environs de la cinquantaine. Aucun cas d'hémorragie opératoire n'a été signalé (T 1).

Au cours de l'hémorragie lente, la tension artérielle et le pouls peuvent ne pas se modifier, grâce aux mécanismes compensateurs, mais la pression veineuse centrale reflète assez fidèlement l'état circulatoire (433). La chute de la pression veineuse précède la baisse de la tension artérielle (353) et l'accélération du pouls dans le choc, mais ses modifications sont rarement caractéristiques (272). Quelle que soit la pression dans l'oreille droite, l'hémorragie diminue le retour veineux, et la transfusion l'augmente (190).

Les signes cliniques sont donc très utiles pour guider la réanimation dans l'hémorragie pure ; mais il est certainement beaucoup plus difficile d'interpréter les courbes du pouls, de la tension artérielle et de la pression veineuse chez le malade anesthésié et soumis à une intervention chirurgicale.

FACTEURS DU SAIGNEMENT PER-OPERATOIRE

La perte de sang dépend des capacités de l'organisme à assurer sa propre hémostase, mais aussi de la nature de l'intervention, de son siège, de sa durée et, enfin, de la technique anesthésique.

1.- LE TERRAIN

Le terrain peut intervenir par une augmentation de la fragilité des vaisseaux ou de la pression à l'intérieur de ceux-ci, par une hypocoagulabilité.

Fragilité vasculaire

Certains états physiologiques s'accompagnent d'une fragilité vasculaire accrue. Au cours du cycle menstruel, la résistance capillaire évolue parallèlement au taux sanguin des oestrogènes (95). La fragilité capillaire est augmentée deux jours après l'ovulation et de nouveau 3-5 jours avant les règles (94). Elle est augmentée dans les ménorragies.

La fragilité capillaire est augmentée chez les hypertendus (298), chez les personnes âgées de plus de 60 ans, avec un allongement du temps de saignement (460), et aussi dans les cirrhoses (201) et dans l'avitaminose C (340).

Le traitement anticoagulant (héparine, dicoumarol) augmente la fragilité de la paroi veineuse (160).

Dans l'avitaminose C, la réponse des méta-artérioles à l'adrénaline est très diminuée (247).

Hypocoagulabilité

Les affections thrombocytaires viennent en deuxième place par ordre de fréquence dans les syndromes hémorragiques, aussitôt après les troubles vasculaires. Les thrombopénies sont plus fréquentes que les thrombopathies (T 6).

Le nombre des plaquettes ne diminue, au cours des cirrhoses, qu'au stade terminal (283); mais, tant dans les cirrhoses que dans d'autres affections hépatiques, la thrombasthénie est un des premiers troubles, venant immédiatement après la baisse de la prothrombine (279).

La rétraction du caillot est diminuée, mais la sévérité de l'atteinte hépatique n'est pas parallèle à l'insuffisance thrombocytaire (69a).

Parmi les troubles héréditaires de la coagulation, les hémophilies A et B interviennent pour 80 % (139). Le saignement chez l'hémophile n'apparaît que lorsque le taux de la globuline anti-hémophile est au-dessous de 30 % (269).

Les syndromes hémorragiques des affections hépatiques posent les problèmes les plus difficiles en chirurgie (413). Au cours des cirrhoses, la prothrombine et la proconvertine sont diminuées, la proaccélérine ne l'est que tardivement. Dans un tiers des cas, une fibrinolyse spontanée a été observée (283). Une autre étude, portant sur 51 malades atteints de cirrhose hépatique, a révélé une activité fibrinolytique spontanée chez 25 d'entre eux et une simple accélération de la lyse du caillot chez 17 autres (189). La proconvertine et le facteur Stuart diminuent très tôt au cours des atteintes hépatiques, mais les autres facteurs (antihémophiliques A et B, PTA, Hageman) sont diminués aussi. La proaccélérine, le fibrino-

gène et l'antithrombine 3 diminuent dans les atteintes sévères (201), le proactivateur du plasminogène est bas (51). Les antithrombines 2 et 3 sont augmentées dans l'hépatite et presque toujours dans l'ictère par obstruction. Elles sont souvent diminuées dans les cirrhoses (137). Un taux de prothrombine au-dessous de 50 % a été observé chez 13 % de 165 malades sans ictère. Mauvaise cicatrisation et saignement opératoire accru ont été observés chez 3 % des malades avec taux de prothrombine normal, et chez 67 % avec prothrombine basse (103).

L'avitaminose C produit un trouble de la coagulation, qui présente le tableau d'une absence de facteur Hageman ou de PTA (150).

Les troubles de l'hémostase au cours du cancer apparaissent surtout chez le sujet jeune. Il semble que, dans un premier stade, il existe surtout une thrombocytose avec baisse du temps de coagulation et du temps de saignement. Lorsque le cancer est avancé et a donné des métastases, une thrombopénie s'installe (T 17). La prothrombine paraît être normale, malgré la fréquence des métastases hépatiques.

Les syndromes hémorragiques dans le cancer de la prostate sont dus à une activité fibrinolytique spontanée qui contre-indique la chirurgie (428). La fibrinolyse a été observée dans 12,5 % des cas sur 48 malades (429).

Le proactivateur du plasminogène augmente au cours de la grossesse, pour atteindre son maximum au voisinage du terme (51).

Le traitement par les anticoagulants ne peut pas être une contre-indication à une intervention urgente. Il est toujours possible de corriger les troubles de la coagulation dans un délai très bref.

Enfin, il ne faut pas oublier l'hypocoagulabilité du nouveau-né par avitaminose K, et celle du vieillard (460).

Les troubles de l'hémostase sont fréquents au cours des cardiopathies congénitales. Le temps de saignement est allongé et la résistance capillaire diminuée. L'hypocoagulabilité se traduit essentiellement par un trouble de la génération de la thromboplastine (T 9). Dans 28 % des cas, le temps de prothrombine est augmenté. L'activité antithrombinique est neutralisée par le polybrène. Ces troubles sont plus fréquents dans les cardiopathies cyanogènes (161).

2.- LA TECHNIQUE CHIRURGICALE.

La chirurgie intervient par des lésions vasculaires inévitables au niveau même de l'opération et par le retentissement général des manipulations chirurgicales.

Ainsi, la pression veineuse est augmentée dès le début de l'anesthésie, atteint son maximum pendant la première partie de l'intervention, diminue très lentement, et ce n'est qu'au réveil qu'elle revient à sa valeur initiale par une chute rapide (97, 371 et observations personnelles).

Siège

Le siège de l'intervention joue un rôle important. La laparotomie augmente la pression veineuse et diminue le débit cardiaque (97), particulièrement en chirurgie gastrique et biliaire (349). La thoracotomie intervient encore plus, par suppression de la pression négative intra-thoracique (97). En cours d'intervention, la pression veineuse varie beaucoup selon la position du malade et les manipulations chirurgicales (236).

Durée

La durée de l'intervention est encore plus importante, et ceci pour plusieurs raisons :

D'une part, la durée du saignement, en particulier de la paroi, sera d'autant plus grande que l'opération sera plus longue.

D'autre part, les fonctions hémostatiques de l'organisme seront d'autant plus perturbées que le traumatisme chirurgical aura été plus important, donc plus prolongé.

A la fin des opérations ayant duré plus de deux heures, le temps de prothrombine est prolongé dans 79 % des cas, et seulement dans 12 % des cas lorsque les opérations ont duré moins d'une heure (462). Le fibrinogène diminue proportionnellement à l'intensité du choc chirurgical. Ceci est attribué à une libération de thromboplastine tissulaire au cours de la dissection avec consommation partielle du fibrinogène (206).

Le danger le plus important des interventions prolongées à dissection laborieuse est la fibrinolyse aiguë per-opératoire. L'activité fibrinolytique du sang, étudiée au cours de la chirurgie pulmonaire, augmente progressivement jusqu'à la fin de l'opération. L'activité la plus forte est observée dans les veines pulmonaires (73). En chirurgie générale, l'activité fibrinolytique augmente légèrement après l'induction de l'anesthésie et modérément pendant l'opération. L'augmentation est maxima après cholécystectomie et prostatectomie. Elle semble due à la libération d'activateur tissulaire. Elle n'a probablement pas beaucoup d'influence sur la perte de sang pendant l'opération (15). Mais si, en chirurgie générale, la fibrinolyse est peu augmentée, elle l'est beaucoup plus en chirurgie thoracique (257), au cours de laquelle de nombreux auteurs ont observé des hémorragies incontrôlables (35, 52, 414). Dans une étude sur 55 malades, subissant des interventions majeures,

8 ont présenté un saignement diffus de la plaie et, chez 7 d'entre eux, une activité fibrinolytique et une baisse du fibrinogène ont pu être démontrées (96).

Les organes, contenant des quantités modérées ou fortes d'activateur du plasminogène, sont : le cerveau, le poumon, le coeur, l'utérus, la prostate, les surrénales et les ovaires (8).

L'urée et ses dérivés peuvent activer la fibrinolyse (443). Il est donc prudent de ne pas utiliser les solutions hypertoniques d'urée pour traiter l'hypertension intra-crânienne lorsqu'une intervention peut devenir nécessaire. Une malade ainsi préparée a présenté une fibrinolyse aiguë dès les premiers temps opératoires (222). Dans ce cas, cependant, les auteurs attribuent ce trouble à un taux anormal d'ammoniac contenu dans la solution utilisée.

3.- LA TECHNIQUE ANESTHÉSIQUE.

La technique anesthésique a une importance indiscutable, car elle peut perturber sensiblement la physiologie de l'hémostase.

Anesthésie locale

Les anesthésiques locaux, à l'exception de la cocaïne, sont des vasodilatateurs. Ils tendent, par ce mécanisme, à augmenter le saignement. Cependant, la pression veineuse diminue au cours de l'anesthésie locale (236). L'effet global de l'anesthésie locale se traduit par une réduction du saignement opératoire, comparé à l'anesthésie générale légère.

Anesthésie spinale

L'anesthésie spinale, dans le sens général du

terme, permet de réduire le saignement opératoire (36, 75). Le mécanisme en cause est l'hypotension, produite par le blocage du sympathique. Mais la mortalité de l'anesthésie spinale haute est supérieure à celle du chloroforme (117). Ainsi, sur 500 anesthésies, ont été observées 7 hypotensions sévères, dont 5 morts (313). Une autre statistique, sur plus de 1700 anesthésies péridurales, rapporte 3,7 % d'échecs. Dans 10 % des cas, est survenue une baisse de la tension artérielle, qui a été contrôlée par des vasopresseurs (394).

Le temps de fibrinolyse en cours d'intervention est diminué beaucoup plus sous anesthésie spinale que sous anesthésie générale à l'éther (228,229).

Anesthésie générale

Il est certain que les malades conscients sous anesthésie locale saignent moins que des malades similaires sous anesthésie générale. Par le passé, quand l'anesthésie spinale ou l'anesthésie profonde à l'éther étaient utilisées, l'hypotension et la circulation périphérique diminuée présentaient un champ relativement exsangue au chirurgien ; mais les méthodes modernes d'anesthésie légère, associée, s'il le faut, aux relaxants musculaires, augmentent sensiblement le débit sanguin cutané et musculaire et, de ce fait, le saignement opératoire est accru. Cependant, l'anesthésie profonde, par une irrigation insuffisante des organes parenchymateux et par l'action toxique propre des anesthésiques, comporte beaucoup plus de dangers que la réanimation moderne.

(Cf. Tableau p. 50)

Le saignement accru, observé pendant l'anesthésie générale, n'est donc pas dû à l'action directe des anesthésiques ou des relaxants musculaires sur les facteurs de la coagulation, mais plutôt à une augmentation de la circulation périphérique cutanée et musculaire (341). Au cours des interventions pro-

T a b l e a u N° 1

Débit sanguin	Chez le sujet conscient	Sous anesthésie	
		légère	profonde
Coronaire	400 ml.	400 ml.	400 ml.
Cérébral	750 ml.	750 ml.	500 ml.
Rénal	1.400 ml.	900 ml.	200 ml.
Hépatique	1.400 ml.	900 ml.	400 ml.
Musculaire	500 ml.	1.500 ml.	750 ml.
Cutané	250 ml.	1.000 ml.	500 ml.

longées, la vasodilatation du début est remplacée par une vasoconstriction, qui est due à l'adaptation circulatoire pour le maintien de la tension artérielle (263).

La dépression cardiaque par l'anesthésie générale s'accompagne d'une baisse du débit et d'une élévation de la pression veineuse (97). Le débit cardiaque n'est pas modifié par la péthidine, ni par l'atropine, mais il est considérablement diminué par le pentothal (182). La prémédication augmente la pression veineuse dans 57 % des cas, l'anesthésie à l'éther, dans 80 %. L'hexobarbital a moins d'effet (236). L'anesthésie barbiturique produit une baisse de la pression vasculaire dans tous les territoires avec baisse du débit cardiaque et ralentissement de la circulation (277). Il n'existe pas de différence entre le débit sanguin rénal sous halothane et sous cyclopropane. L'hémorragie de 30 % diminue le débit sanguin rénal, mais moins, pour une tension artérielle identique, sous halothane (136). Les barbituriques augmentent le moins la pression veineuse et sont indiqués en neurochirurgie (458). L'anesthésie au nembutal ralentit le rétablissement spontané

du volume sanguin après une hémorragie expérimentale de 20 % (106).

Il est difficile de tirer une conclusion au sujet de l'effet de l'anesthésie générale sur la coagulation. Il ne semble pas qu'il y ait des modifications importantes de la coagulabilité dans un sens comme dans l'autre. Un peu plus de la moitié des auteurs pensent que l'anesthésie générale, indépendamment de l'agent utilisé, ne modifie pas la coagulation du sang (33, 78, 98, 115, 147, 270, 281, 330, 333, 355, 371a, 431, 438).

L'application des relaxants musculaires a sensiblement modifié l'anesthésie générale. En même temps, un saignement accru a été constaté. Il est possible que les curarisants soient en cause, mais l'allègement de l'anesthésie et la respiration contrôlée jouent aussi un rôle important.

Lorsqu'on utilise le curare, le saignement accru est la règle (400). Cette augmentation du saignement après administration de d-tubo-curarine serait due à la paralysie des petits vaisseaux (31). Le rôle éventuel de l'histamine n'a pas été mis en évidence. Le temps de coagulation après l'injection de d-tubocurarine chez l'homme est légèrement augmenté et revient à la normale à la 20^{me} minute. Pour empêcher cet effet, un anti-histaminique ou le sulfate de protamine ont été utilisés avec succès (233). Par contre, chez le chien, l'injection de d-tubocurarine ne modifie pas la coagulation (435).

La respiration contrôlée

La respiration contrôlée peut modifier la dynamique circulatoire et augmenter ou diminuer le saignement. L'augmentation de la pression positive intratrachéale produit une chute de la tension artérielle (85) qui semble proportionnelle au volume courant (50). Elle est plus importante chez les sujets anesthésiés (358). La pression veineuse s'élève en même temps

(19) et le débit cardiaque diminue (439). La pression positive excessive peut produire une tamponnade cardiaque, qui se traduit par une augmentation de la pression veineuse, bradycardie, baisse du volume systolique et de la pression artérielle (66). Cette influence défavorable sur la circulation existe lorsque le thorax est fermé (99). L'ouverture de l'abdomen au cours de la respiration à pression positive aggrave la situation, car elle diminue la pression abdominale et favorise la fuite de sang vers le lit splanchnique, avec hypovolémie relative (47).

Ces effets sont supprimés par l'application de pression négative pendant l'expiration (19). L'intensité de ces modifications dépend de l'activité fonctionnelle des centres circulatoires. Aucune modification n'est observée avec la pression positive-négative (18). L'importance et la durée d'action de la pression positive conditionnent l'hypertension veineuse (T 8). La meilleure respiration à pression positive est celle où l'inspiration est de courte durée et la pression à l'expiration tombe à 0 (105). Il vaut mieux ne pas dépasser la pression de 10 cm. d'eau à l'insufflation (409).

Un cas est rapporté, dans lequel le contrôle de la respiration en cours d'anesthésie a produit à chaque fois une chute de la tension artérielle et du pouls, avec cyanose, et retour à la normale dès l'arrêt de la pression (336).

La respiration alternée positive-négative à thorax fermé facilite la circulation (389) et assure en même temps une ventilation adéquate (171). L'aspiration thoracique semble être la force physiologique principale pour le retour veineux dans le territoire de la veine cave supérieure (69). Dans le territoire de la veine cave inférieure, le débit augmente à l'inspiration par la poussée diaphragmatique sur l'abdomen et par l'aspiration thoracique (300).

La respiration positive intermittente ou positive-négative ne modifie pas la pression artérielle chez le chien en bon état circulatoire. En cas d'in-

suffisance circulatoire, créée par une anesthésie spinale ou par une hémorragie, la pression positive produit une baisse sensible de la tension artérielle et du débit cardiaque, alors que la pression positive-négative les maintient à un niveau normal. Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque la pression moyenne des voies aériennes est égale à 0, quelle que soit la courbe de la pression (278). Le saignement est diminué sous respiration mécanique à pression positive-négative par suite de la facilitation du retour veineux (T 13, T 21).

Les modifications de la pression veineuse centrale transmurale semblent refléter les perturbations du retour veineux et indiquer l'aptitude du système vasculaire de s'adapter à une augmentation de la pression intra-thoracique. La pression veineuse centrale transmurale est la différence entre la pression veineuse centrale et la pression médiastinale. Chez les sujets à contrôle circulatoire normal, la pression veineuse centrale transmurale moyenne ne se modifie pas tant que la pression intra-thoracique moyenne ne dépasse pas 3-5 cm. d'eau. La pression artérielle moyenne ne se modifie pas tant que la pression intra-thoracique moyenne ne dépasse pas 5-8 cm. d'eau. La pression veineuse centrale transmurale montre, plus précocement que la tension artérielle, la défaillance cardio-vasculaire. Les malades avec insuffisance circulatoire ne peuvent pas supporter une augmentation de la pression moyenne intra-thoracique (446).

L'inconvénient majeur de la respiration à pression positive, et qui contre-indique son utilisation en neuro-chirurgie, est l'augmentation concomitante de la pression veineuse cérébrale et de la pression du liquide céphalo-rachidien (102). Des expériences chez des chiens ont montré que la pression intracrânienne n'augmente pas si l'on utilise une pression alternée positive-négative (367).

La respiration peut agir sur l'équilibre circulatoire non seulement par l'effet mécanique de la pression intra-thoracique, mais aussi par les pertur-

bations physico-chimiques, liées à tout trouble de la ventilation.

Le sang artériel possède une activité antithrombinique, qui est augmentée par l'hyperventilation (334). L'activité antithrombinique du sang est directement proportionnelle au taux d'oxygène et inversement proportionnelle au taux de CO₂ (331). L'hypocarbie et le déplacement du pH vers le côté alcalin font perdre au sang ses propriétés hémostatiques (109). Dans l'hyperoxie avec hypocarbie, la coagulabilité du sang diminue (408) et l'inactivation de la thrombine augmente. Par contre, l'activité antithrombinique baisse dans l'hypoxie ou l'hypercarbie (332). Au-dessous de pH 6,7, le sang hépariné a un temps de coagulation normal (108). La respiration de 3,4 % d'oxygène produit une augmentation nette de la coagulabilité chez le chien anesthésié (44). Le temps de coagulation et de prothrombine est raccourci et les plaquettes sont augmentées chez la plupart des lapins exposés à une pression de 310 mm. Hg d'air (227).

L'hypoxie au cours de la chirurgie thoracique semble favoriser la fibrinolyse (349).

L'effet de l'adrénaline sur les vaisseaux est normal en hypocarbie, et très augmenté par l'hypercarbie (42).

La respiration contrôlée a été étudiée chez 140 malades en chirurgie thoracique. La PO₂, la PCO₂ et le pH ont été étudiés chez 33 de ces malades. La PO₂ est satisfaisante avec toutes les techniques. La PCO₂ et le pH sont modifiés le plus par le circuit en va-et-vient et le moins par le circuit filtre (172).

Les tissus hypoxiques libèrent du potassium. L'hypercarbie est sans importance si le pH est maintenu (250).

Pour résumer et conclure ce débat sur la respiration contrôlée en anesthésie, voici l'opinion de

PIERCE et VANDAM (351) :

Il est important de noter que la réponse circulatoire varie selon l'état physique du sujet et l'utilisation concomitante de drogues à action cardiovasculaire. Chez l'homme conscient, en bonne santé, l'augmentation de la pression thoracique a pour résultat une élévation de la pression dans l'oreillette droite, une perturbation du retour veineux et une réduction du débit cardiaque proportionnelle à la pression positive moyenne appliquée. La pression veineuse périphérique monte rapidement avec, pour conséquence, la restauration du gradient veineux et du débit cardiaque. Les variations de la pression systémique sont minimales ou absentes. Le volume du sang dans le thorax est diminué, la pression veineuse augmentée. Si la pression moyenne est excessive, les mécanismes de compensation peuvent devenir insuffisants. La respiration à pression positive intermittente n'a que très rarement des effets défavorables sur la circulation, chez le sujet en bon état. Mais ceci peut se produire chez le malade avec déficit de la masse sanguine, insuffisance cardiaque manifeste ou latente, ou blocage du sympathique.



L' EVALUATION DES PERTES SANGUINES

Il nous semble que la mesure directe du saignement opératoire est une nécessité en chirurgie majeure (232). En effet, nous avons déjà vu qu'une perte sanguine de l'ordre de 10 % du volume sanguin ne se traduit par aucun signe clinique particulier. Si l'hémorragie n'a pas été brutale, le pouls et la tension artérielle ne présenteront aucune modification. Or, la réduction du volume sanguin de 10 %, même si elle ne s'accompagne d'aucun signe clinique immédiat chez le malade subissant une intervention chirurgicale, aura une influence néfaste sur le déroulement des suites opératoires :

- D'une part, la réduction du volume sanguin est un des facteurs principaux de la mauvaise cicatrisation des plaies, et le risque de désunion, de fistule est sensiblement accru (316, 320).

- D'autre part, la réduction du volume sanguin s'accompagne d'une vasoconstriction cutanée et musculaire, d'un ralentissement de la circulation dans le membre, d'une augmentation de la coagulabilité du sang, autant de facteurs favorisant la thrombose post-opératoire (360).

L'erreur d'estimation devient beaucoup plus grande et beaucoup plus grave dans les interventions longues et particulièrement hémorragiques. Il est peut-être possible qu'un oeil expérimenté puisse distinguer une hémorragie de deux litres d'une hémorragie de trois litres, pendant une intervention de plusieurs heures, par la simple inspection des baquets et des bouches d'aspiration. Mais il est hautement

probable que cette expérience ait été acquise aux dépens de malades qui n'avaient pas été très correctement compensés.

La mesure du volume sanguin dans 90 cas, avant l'opération et le lendemain, a montré qu'une chute dangereuse du volume sanguin peut survenir après l'opération en l'absence de remplacement correct pré- et per-opératoire (477). La mesure gravimétrique des pertes pendant l'opération avec remplacement immédiat est supérieure à la transfusion aveugle, basée uniquement sur la pression artérielle (379). Dans la grosse chirurgie du cou, par exemple, le saignement est de 370 à 770 ml. par heure. La mesure du volume sanguin a montré qu'il est souvent diminué après l'intervention. Mais les malades, chez qui le remplacement des pertes n'était pas guidé par la pesée des compresses, ont fait un choc avant même de quitter la table d'opération (378).

Par contre, lorsque la réanimation per-opératoire est correctement menée chez des malades bien préparés à l'avance, il est possible d'obtenir d'excellents résultats. Ainsi, dans 16 opérations majeures d'une durée moyenne de 10 heures chacune, de bons résultats ont été obtenus grâce à une réanimation per-opératoire correcte de 5 litres de sang en moyenne, et qui a atteint 11 litres dans un des cas (297).

1.- LA PREVISION DES PERTES SANGUINES.

La prévision des pertes sanguines est importante pour l'organisation de la réanimation. Une commande trop importante de sang conduit au gaspillage ; une commande insuffisante peut retarder la réanimation et être préjudiciable au malade. Il semble qu'une erreur de 10-15 % dans les commandes de sang est une limite raisonnable (424).

La perte de sang dépend du type de l'intervention, de la région où celle-ci va se dérouler, de sa

durée approximative et, enfin, de la technique personnelle du chirurgien.

Nous pouvons donner à titre indicatif, pour l'adulte, les chiffres suivants :

Dans la chirurgie abdominale simple, les pertes dépassent rarement 230-300 ml.

Dans la chirurgie abdominale associée à la chirurgie périnéale et dans les prostatectomies, la moyenne s'établit aux environs de 500 ml.

Dans la chirurgie abdominale du cancer, la perte de sang varie entre 500 et 1.000 ml., sauf dans les exérèses larges (4, 384, 440, T 20, T 23).

Dans toute chirurgie majeure, qu'elle soit orthopédique, abdominale, lombaire, thoracique, cervicale ou crânienne, il est bon de prévoir une perte moyenne de 500 ml. par heure d'intervention et d'être en mesure de compenser toute perte accidentelle supplémentaire.

Il est bien entendu que, dans tous ces cas, les malades arrivent sur la table d'opération avec un volume sanguin préalablement rétabli.

2.- L'ESTIMATION DES PERTES SANGUINES.

Il n'est pas impossible, par une surveillance stricte du malade et par des mesures fréquentes de certains paramètres, d'obtenir des renseignements, permettant de guider la réanimation per-opératoire sans pour autant recourir à la mesure directe des pertes sanguines ou des variations du volume sanguin.

Au cours de la surveillance routinière des malades sous anesthésie générale, les courbes le plus souvent établies sont celles de la tension artérielle et du pouls.

La chute de la tension artérielle et l'accélération du pouls sont un signe d'alarme, indiquant une perte de plus de 10 % du volume sanguin, mais un temps opératoire particulièrement choquant peut donner les mêmes signes. D'autre part, une tension artérielle normale ne peut pas être considérée comme un signe rassurant, car elle peut cacher une hypovolémie compensée mais non corrigée. Ainsi, le malade pourrait garder une tension artérielle quasi normale jusqu'au seuil du choc hémorragique (T 16). L'interprétation simultanée des deux courbes de la tension artérielle et du pouls est plus intéressante.

La pression veineuse

La pression veineuse donne des renseignements plus précoces et plus utiles, sur l'état circulatoire des malades et sur l'efficacité de la réanimation, que le pouls et la tension artérielle (350). La mesure de la pression veineuse reflète les modifications rapides du volume sanguin avec plus d'exactitude. Ainsi, le retrait de 500 ml. de sang fait baisser la pression veineuse de 112 à 77 mm. d'eau. La transfusion de 500 ml. de sang, chez 20 malades, l'a élevée de 64 à 92 mm. d'eau (16). Il faut cependant rappeler que la pression veineuse varie avec le temps opératoire, et l'interprétation de la courbe doit se faire avec beaucoup de prudence. L'élévation exagérée de la pression veineuse est un signe très important de surcharge circulatoire.

L'hématocrite

Il est un autre examen qui a été récemment proposé pour la surveillance per-opératoire des malades, c'est l'hématocrite. Il est bien entendu que la valeur de l'hématocrite ne peut pas renseigner sur l'abondance d'une hémorragie avant que l'hémodilution n'ait été achevée, c'est-à-dire au bout de 24-48 heures. Mais, lorsqu'on établit une courbe de l'hématocrite au cours d'une opération, on s'aperçoit que des modifications apparaissent en une dizaine de minutes en cas de saignement. Ainsi, l'hématocrite a été

déterminé toutes les heures ou toutes les 30 minutes dans plus de 200 interventions. Cette technique est estimée être une bonne indication de la quantité de sang à transfuser, certainement meilleure que la tension artérielle et le pouls, et serait même préférable à la mesure directe des pertes sanguines (220). Le volume plasmatique après hémorragie semble être rétabli en 4 heures (338).

Les facteurs qui peuvent modifier l'hématocrite sont la stase dans la région correspondante et l'acidose. La stase peut être facilement évitée, surtout si l'on prélève du sang capillaire. Il est plus difficile d'éliminer l'acidose lorsqu'on travaille en circuit fermé, mais il est possible de la maintenir dans des limites acceptables, qui modifient peu l'hématocrite (T 22).

Ces techniques de surveillance per-opératoire ont leur intérêt pour la conduite correcte de la réanimation chez le malade chirurgical. Elles permettent de juger de l'hémorragie relative. Elles devraient trouver la place qu'elles méritent dans la pratique quotidienne. Mais il ne nous semble pas qu'elles puissent remplacer la mesure directe des pertes sanguines per-opératoires.

3.- LA MESURE DES PERTES SANGUINES.

La première mesure directe de l'hémorragie opératoire a été faite par la méthode colorimétrique. Mais cette mesure n'était possible qu'une fois l'intervention terminée et ne pouvait guider la réanimation per-opératoire. Depuis, des modifications ont été apportées à cette méthode, qui permettent une mesure per-opératoire continue du saignement. D'autres méthodes ont également été utilisées.

La colorimétrie

La colorimétrie sur la comparaison entre la

teinte d'un échantillon de sang, prélevé à l'avance, et de l'éluat des compresses et des champs ayant servi pendant l'opération. On traitait le sang par de l'acide chlorhydrique pour obtenir le chlorhydrate d'hématine, qui était ainsi dosé par colorimétrie. Mais, pour éluer l'hémoglobine, il faut utiliser d'abord une solution basique, et, pour cette raison, la technique a été modifiée. Telle qu'elle est décrite actuellement, cette technique mesure l'oxyhémoglobine. La cuve d'une machine à laver d'une capacité de 50 litres est remplie d'eau, contenant 0,04 % d'ammoniac. Une petite pompe fait passer le liquide devant la cellule photo-électrique d'un colorimètre, qui donne une réponse linéaire sur la longueur d'onde de 6.500 Å. On étalonne l'appareil avec 10 ml. de sang, prélevés au début de l'intervention. On met dans la cuve les compresses et les champs au fur et à mesure de leur utilisation, de même que les liquides d'aspiration. Ainsi, un coup d'oeil sur un cadran renseigne à tout moment sur la perte sanguine totale. L'erreur de l'appareil est de l'ordre de 3 % (372).

La gravimétrie

Le deuxième groupe comprend les techniques gravimétriques. Il existe, là aussi, plusieurs variantes. La première description a été faite par WANGENSTEEN, en 1942. En 1946, paraît la première étude statistique dans laquelle gravimétrie et colorimétrie sont comparées. Les chiffres donnés par l'une et par l'autre sont semblables (32).

La gravimétrie consiste en la pesée des compresses avant et après utilisation, en admettant que la différence de poids est due au sang épongé et que un ml. de sang pèse 1 g.. Cependant, environ 10 % de liquide interstitiel est pesé en même temps. Il ne semble pas qu'il faille en tenir compte, car il existe une perte de poids par évaporation. En effet, on ne pèse pratiquement jamais les compresses aussitôt qu'elles sont tombées dans le baquet (78).

C'est une méthode très valable (295), car elle est très simple et les chiffres qu'elle donne sont suffisamment précis pour les besoins de la pratique (295, 376, 411). Il existe des balances dont le cadran est conçu de telle façon qu'il permet d'éliminer le poids des compresses et de lire directement le poids du sang (384). Pour diminuer l'erreur liée à l'évaporation, la modification suivante est proposée: On place, sur les deux plateaux d'une balance, des seaux très légers en matière plastique, munis de couvercle. Dans l'un, on met les compresses souillées ; dans l'autre, le même nombre de compresses sèches. Le cadran indique la différence, qui est égale à la perte de sang (290). Cette dernière modification évite aussi les pesées multiples et fractionnées où chaque lecture du cadran introduit une erreur d'autant plus importante que la quantité de sang pesée à chaque fois est relativement petite.

L'électrométrie

Une troisième technique, basée sur la conductivité électrique du sang, a été décrite en 1958. Le sang est une solution ionique, qui conduit l'électricité. La résistance que la solution oppose au courant électrique est inversement proportionnelle à la concentration ionique. L'appareil proposé utilise un pont de Wheatstone et un galvanomètre. Le cadran est gradué de telle façon, qu'on peut lire directement la perte de sang en ml.. Il existe trois échelles : de 0 à 80 ml. pour la chirurgie infantile, de 0 à 800 ml. pour la chirurgie courante, et de 0 à 8.000 ml. pour les interventions particulièrement hémorragiques (251).

Cet appareil a été utilisé en chirurgie générale, en obstétrique, en chirurgie thoracique (230) et en urologie (178). Les solutions électrolytiques doivent être évitées. En urologie, il faut tenir compte de la production d'urine, qui intervient pour 35-50 ml. par heure.

Méthodes diverses

Enfin, nous allons mentionner la possibilité de mesurer les pertes sanguines par un procédé chimique, cité par MOORE. Il consiste à déterminer l'azote organique dans les compresses.

De toutes ces techniques, la gravimétrie est la plus simple. Mais elle exige un effort plus important de la part du personnel et semble être la moins précise. L'évaporation, la multiplicité des pesées sont autant de facteurs d'erreur.

La méthode électrique, du moment que l'on possède l'appareil, est simple à appliquer et permet une économie de travail. Elle mesure aussi le liquide interstitiel et les solutés électrolytiques que le chirurgien pourrait employer. Lorsqu'on ajoute une trop grande quantité de liquides dans la cuve, la concentration du sang diminue et, comme l'appareil mesure une concentration, la perte indiquée sera moindre. Il en est de même avec la méthode colorimétrique à la machine à laver, qui, elle aussi, mesure une concentration. Une comparaison entre ces deux techniques n'a pas été faite, mais a priori la colorimétrie devrait donner des chiffres plus bas que l'électrométrie.

Dans tous ces cas, le sang, sur les champs de bordure, les blouses, les gants, les instruments, reste en dehors de la quantité mesurée, de même que celui qui reste dans les cavités de l'organisme, mais qui est néanmoins extravasé. Dans la compensation, il faut tenir compte de ces pertes non mesurables.

Malgré ces inconvénients, la mesure directe du saignement opératoire est un élément essentiel de la conduite de la réanimation.

Afin de corriger l'insuffisance de ces mesures, la pesée du malade avant et après opération a été proposée. Dans l'interprétation de cette mesure, on tient compte de toutes les pertes (337).

Un autre moyen de contrôle beaucoup plus précis est la mesure du volume sanguin avant et après l'opération, en particulier de la masse globulaire. D'après les résultats obtenus, la perte mesurée par la gravimétrie doit être augmentée de 20 à 50 % selon les auteurs, afin de correspondre à la réduction du volume sanguin (78, 152, 153, 154, 417, 448).

La mesure du volume sanguin pendant l'opération semble être le guide idéal de la réanimation, mais nous ne possédons pas encore des techniques permettant de faire cette mesure à des intervalles rapprochés.

4.- LA SENSIBILITE A L'HEMORRAGIE.

Tous les organismes ne répondent pas de la même façon à la perte de la même quantité de sang. Cela dépend, en premier lieu, du volume sanguin. La compensation spontanée des pertes sanguines et le maintien de la tension artérielle sont possibles jusqu'à une perte de 20 % du volume sanguin (210). En cas de pertes plus importantes, il se produit un état de choc (454). Chez le nouveau-né, une perte de sang de plus de 20 ml. doit être remplacée immédiatement au cours de l'intervention (369).

L'avitaminose C augmente la sensibilité aux pertes de sang. Il semble que la possibilité de sécrétion de VEM (vaso-exciting material) soit diminuée, de même que le taux des corticostéroïdes (247).

Mais il est un élément essentiel qui détermine la sensibilité individuelle à l'hémorragie opératoire, c'est l'existence d'une réduction antérieure du volume sanguin. Les malades en état de choc chronique font facilement des collapsus vasculaires après des pertes de sang minimales (264). Un malade peut avoir un volume sanguin réduit avec une numération et un hématocrite normaux (2, 320, 430).

Le volume sanguin serait diminué dans les maladies infectieuses, dans le cancer, dans l'ictère par obstruction (219, 320). Les malades grabataires vivent avec un volume sanguin réduit aux deux tiers (70).

Cette notion de "choc chronique", qui serait caractéristique de toutes les maladies chroniques, est discutée par certains auteurs, qui n'ont trouvé un volume sanguin réduit que chez les malades ayant saigné, ou alités depuis plus d'une semaine (49).

La correction pré-opératoire du volume sanguin favorise la stabilité de la tension artérielle pendant la durée de l'opération (40), prévient le choc opératoire (342, 379) et les accidents cardiaques (199), diminue le risque opératoire (107, 199, 395), en particulier en gériatrie (1).

Afin de bien préparer les malades, il faut pouvoir calculer le volume sanguin idéal et chercher à le restaurer. Il peut être calculé selon le poids, selon la surface corporelle, ou selon des formules spéciales.

Selon le poids, le volume sanguin est estimé à 60-80 ml. par kg., la limite inférieure étant pour les femmes obèses et la limite supérieure pour les hommes musclés.

Selon la surface corporelle, il est estimé à 2.400-2.700 ml. par m² (30, 199).

On peut également appliquer les formules suivantes (310) :

$$VS = aT^b P^c - d \text{ litres,}$$

où $b=0,725$; $c=0,425$; $a=0,0236$; $d=1,229$ (pour les hommes)
 $=0,0248$; $=1,954$ (pour les femmes)

T=taille en cm. ; P=poids en kg.

Une autre formule est celle de ALLEN :

$$VS = 0,417 T^3 + 0,045 P - 0,03 \text{ litres (pour les hommes)}$$

$$VS = 0,414 T^3 + 0,0328 P - 0,03 \text{ litres (pour les femmes).}$$

Le volume sanguin idéal ainsi calculé ne dépend pas de l'âge (410, 459).

Une méthode indirecte pour la mesure du volume sanguin est la modification de l'hématocrite après la transfusion d'une quantité standard de sang (348) : Chez le malade hypovolémique, la transfusion de sang augmente le volume sanguin, mais ne modifie pas l'hématocrite. Chez le malade normovolémique, la transfusion de sang est suivie d'une sortie de plasma vers le liquide interstitiel et l'hématocrite augmente. Un malade est considéré suffisamment préparé, c'est-à-dire possédant un volume sanguin normal, lorsque, après la dernière transfusion, son hématocrite s'est élevé d'au moins 70 % de la réponse à la transfusion de la même quantité chez un sujet normovolémique. Chez le malade anémique normovolémique, la transfusion de 500 ml. augmente l'hématocrite de 10 % et la numération de 500.000 (398).

La réduction du volume sanguin peut se traduire cliniquement par une dyspnée (92a).



LA PREVENTION DU SAIGNEMENT OPERATOIRE

L'économie d'un flacon
de sang vaut la trans-
fusion de deux.

Mc INTOSH

D'après Mc INTOSH, le chirurgien dépense la moitié de son temps pour faire l'hémostase et pour éclaircir le champ opératoire (271). Mais l'hémostase chirurgicale est l'élément essentiel pour la prévention et le traitement du saignement opératoire. Il est cependant possible d'aider le chirurgien, surtout en ce qui concerne le saignement en nappe, celui où l'hémostase chirurgicale est particulièrement difficile. Il est possible aussi de réduire le suintement gênant dans les opérations de précision.

Nous allons étudier successivement les techniques locales et la préparation générale, qui permettent de réduire ou même de supprimer le saignement pendant une partie ou la totalité de l'intervention.

1.- LES TECHNIQUES CHIRURGICALES.

La compression, la dissection anatomique et les infiltrations locales sont les principales techniques chirurgicales utilisées dans la prévention du saignement.

La compression.

Le saignement à l'incision peut être réduit à l'aide d'une compression adéquate, exercée par les aides (306). Dans les plaies artérielles accidentelles, la compression en amont permet la ligature ou la suture du vaisseau. C'est le premier geste dans le traitement d'une hémorragie.

Un moyen pratique pour exercer une compression est le garrot. C'est le meilleur moyen d'assurer un champ opératoire totalement exsangue. Cependant, cette interruption totale de la circulation ne doit pas être très prolongée, et si le garrot est un procédé très efficace pour empêcher le saignement, il a ses limites, qu'il est bon de connaître.

Le garrot doit être appliqué à un travers de main au-dessus du champ opératoire, et non à la racine du membre, afin de diminuer le traumatisme anoxique (119). Les tissus des malades arthritiques ou porteurs de lésion vasculaire ont une tolérance diminuée de l'anoxie (71).

L'application du garrot n'empêche pas la réanimation per-opératoire, qui devrait être conduite comme si le malade saignait, car, au moment de la levée du garrot, il se produit une hyperémie dans le membre ischémique (129), qui se traduit par une véritable hémorragie intra-vasculaire.

Là où l'application d'un garrot n'est pas possible, mais où l'opération risque d'être très hémorragique, le clampage temporaire de l'artère nourricière peut être effectué. Dans la néphrotomie extensive, le clampage de l'artère rénale pendant une heure ne modifie pas les résultats structuraux ou fonctionnels de l'intervention, mais réduit considérablement le saignement (92). Le clampage temporaire de l'artère iliaque commune a été effectué dans un cas d'intervention sur la partie supérieure de la cuisse (419).

La dissection

La simple adoption d'une discipline rigoureuse, en ce qui concerne la technique de dissection chirurgicale, peut réduire le saignement de plus de 20 %. Il suffit simplement de lier ou de clamper tout vaisseau visible avant de le couper (58, 302, 345). Le bistouri électrique, ou mieux l'électrocoagulation, peut être utilisé avec succès. Cette technique a permis des incisions pulmonaires exsangues (356).

Les infiltrations locales

Il est aussi possible de réduire le saignement à l'aide d'infiltrations locales de solutions très diluées de substances vasoconstrictrices. Dans 200 interventions de chirurgie plastique, la sérotonine a été injectée localement et par voie intra-musculaire. Elle a été très efficace pour réduire le saignement et sa durée, éviter la formation d'hématomes et favoriser la guérison par priman (39). Mais c'est l'adrénaline, à 1 mg %, associée à un anesthésique local, qui est le plus fréquemment utilisée. Cependant, la phényléphrine possède une plus grande marge de sécurité et devrait être utilisée plus souvent. Sa concentration optima est de 1,5 mg % (131).

D'une façon générale, les vasoconstricteurs locaux sont plus efficaces dans les régions bien vascularisées comme la tête et le cou (131). Leur utilisation s'accompagne d'un retard de la guérison, qui est plus marqué si les tissus ont été traumatisés (53).

Une technique, visant à diminuer le saignement au cours des opérations pour bec de lièvre et division palatine, est décrite. Le principe en est l'infiltration d'une solution vasoconstrictrice autour des artères, à leur point d'entrée dans la lèvre ou le palais. La solution de lignocaïne à 2 % adrénalinée a été utilisée à cet effet, la quantité injectée ne dépassant pas 2 ml. Par cette infiltration à distance, l'anatomie de la région n'est pas modifiée.

Aucun trouble de la cicatrisation n'a été observé (181).

2.- PREPARATION MEDICALE.

Il n'existe aucun médicament permettant de diminuer le saignement chez les sujets ayant une fonction hémostatique normale, à l'exception de la technique très particulière de l'hypotension contrôlée. Par contre, il est possible, dans l'immense majorité des cas, de corriger le syndrome hémorragique de façon à permettre une chirurgie tout à fait satisfaisante. Ainsi, des opérations urgentes ont été effectuées chez 20 malades atteints de syndromes hémorragiques aigus. La préparation consistait en l'injection rapide de quantités suffisantes de plasma concentré (407). Dans deux cas d'hémophilie typique, l'administration de 100 gammas de vitamine B12 par jour a produit une diminution rapide du temps de coagulation (249).

Tous les troubles de la coagulation par absence d'un facteur répondent bien à la transfusion de plasma frais. Dans les syndromes hémorragiques attribués à un anticoagulant circulant ou en cas de traitement anticoagulant, les cortisoniques ont une action favorable (3). L'héparine peut être rapidement neutralisée par le sulfate de protamine ou le polybrène à doses égales. La vitamine K demande 6 heures environ pour agir, mais il est possible, en cas d'urgence, d'administrer les facteurs déficitants sous forme de plasma frais ou de fraction PPSB (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart et facteur anti-hémophilique B).

L'épicatéchine semble avoir une action préventive contre l'hémorragie par fragilité vasculaire chez les hypertendus (298).

Les troubles de la résistance capillaire au cours du cycle menstruel sont corrigés par le trai-

tement oestrogénique (95). Les bioflavonoïdes et la vitamine C diminuent les pertes de sang dans les ménorragies (93). Le saignement, au cours de l'hystérectomie vaginale chez la femme ménopausée, est diminué si les malades ont reçu des oestrogènes avant l'opération (268).

En dehors de ces cas particuliers, il est possible de diminuer le saignement opératoire en favorisant la vasoconstriction, en accélérant la coagulation ou en abaissant la tension artérielle.

Les vasoconstricteurs

Le saignement capillaire semble être sensiblement diminué par l'injection fractionnée de 20 mg. de sérotonine. Cependant, il faut avoir présent à l'esprit que les doses fortes de sérotonine prolongent l'anesthésie barbiturique (20).

L'adrénoxyl, injecté 30-45 minutes avant l'opération, semble diminuer le saignement au cours de prostatectomies (89), surtout si on lui a associé une drogue coagulante (23). En chirurgie plastique, l'injection de 1 mg. i.m. est suffisante pour obtenir un champ opératoire net. Si le temps de saignement est allongé, on conseille l'injection de 2 mg avant et de 1 mg après l'intervention. L'adrénoxyl arrête pratiquement tout saignement des vaisseaux sous-cutanés à l'incision (241). Il est particulièrement utile chez les malades à temps de saignement allongé (370, 412). Il ne possède pas d'activité adrénérergique (370, 374).

Les hémostatiques

La drogue la plus étudiée par voie générale est incontestablement l'alpha-naphthyl-amino-4-sulfonate de sodium (naphthionamine). Injectée par voie i.m., elle diminue le temps de saignement et le temps de coagulation. Son effet commence environ une heure

et demie après l'injection (127), atteint son maximum à la deuxième heure (202, 359) et continue pendant près de 8 heures (127). Le temps de prothrombine est raccourci (202), le fibrinogène et le nombre des plaquettes sont augmentés (135). La naphthionamine s'élimine par les reins (127, 135). Des effets secondaires ont été signalés : sensation de chaleur, nausées, vomissements (202). Après l'injection i.v., l'effet est maximum au bout d'une heure (354).

L'injection de sang ou de plasma augmente la coagulabilité du sang chez le receveur (158, 385).

La reptilase (venin de vipère Russel) augmente le nombre des plaquettes dans 50,9 % des cas et le taux de prothrombine dans 69,8 %. Chez 85 % des malades, le temps de saignement est réduit et chez 83% le temps de coagulation l'est également (453).

Les tuberculostatiques augmentent le temps de coagulation. Pour préparer les malades sous un tel traitement, la prescription de Styptobion pendant trois jours s'est révélée efficace (192).

3.- L'HYPOTENSION CONTRÔLÉE.

CUSHING a observé que la réduction du volume sanguin, par hémorragie au début de l'opération, améliore les conditions opératoires ultérieures. En 1946, GARDNER a saigné des malades et a constaté que la canulation artérielle est plus sûre que la canulation veineuse pour la saignée et la réinjection (27).

L'hypotension est obtenue par une discordance entre la capacité du système vasculaire et la masse sanguine. On peut réduire la masse sanguine, mais il est également possible d'augmenter la capacité du système vasculaire. Les substances employées produisent une hypotension posturale. Ils sont des vasodilatateurs, qui agissent à différents niveaux du système nerveux végétatif ou directement sur les muscles

vasculaires.

La saignée

La quantité de sang retirée est très importante. Elle varie entre 250 et 2.500 ml. En effet, pour obtenir une hypotension, il faut retirer plus de 20 % du volume sanguin. Pour supprimer la vasodilatation, produite par l'anesthésie générale, et réduire le saignement, une moyenne de 1.450 ml. a été retirée (120). L'artériotomie a été effectuée dans des interventions de chirurgie crânienne (184) et thoracique, et en particulier pour des fenestrations. Après cathétérisme de l'artère radiale, on retire en moyenne 1.700 ml. de sang. Celui-ci est conservé sous héparine et tenu prêt à être injecté par la même voie si la pression artérielle descend au-dessous de la valeur désirée, fixée le plus souvent à 80 mm. Hg. Le temps de l'opération est réduit. La transfusion se fait avec le sang du malade lui-même. Cette technique doit être réservée à des cas bien précis. Un système de transfusion rapide intra-artérielle doit être disponible (168, 193).

La veinésection peut également être utilisée pour créer une hypotension et réduire le saignement opératoire (311), mais il semble que le risque soit plus grand.

L'anesthésie spinale

Nous avons déjà vu, à propos de l'anesthésie spinale haute, qu'elle produit une hypotension par blocage du sympathique dorso-lombaire. Cette hypotension est de type postural, permettant de rendre pratiquement exsangues les parties les plus élevées du corps. Mais c'est une technique très dangereuse, car difficile à doser. La technique de l'anesthésie péri-durale continue est très intéressante, car elle permet le maintien de la pression systolique à la valeur désirée (214).

La ganglioplégie

La ganglioplégie interrompt l'innervation des muscles vasculaires au niveau des relais ganglionnaires dans le système nerveux végétatif. Elle produit une vasoplégie avec collection du sang dans les parties déclives du corps. La résistance périphérique est diminuée et la tension artérielle abaissée.

La position du malade sur la table d'opération est un élément très important pour la réduction du saignement.

La tension artérielle est habituellement maintenue entre 60 et 80 mm. Hg. L'abaissement de la tension au-dessous de cette limite n'a pas d'intérêt pour réduire encore plus le saignement, mais augmente considérablement les risques (402).

La réduction du saignement varie entre 30 et 80 %, selon les auteurs (3, 63, 86, 113, 123, 126, 289, 388, 134, 255). La dissection chirurgicale est facilitée (63). L'hypoxie doit être évitée (388). La compensation exacte des pertes sanguines est très importante (134, 255). La durée des interventions sous hypotension a été légèrement supérieure à celle d'un groupe comparable sous anesthésie habituelle (123).

Au cours de l'hypotension, il existe une baisse de la résistance vasculaire cérébrale, qui est une réaction non spécifique à la baisse tensionnelle (422). Malgré cela, le débit sanguin cérébral est nettement diminué ; mais comme la différence artérioveineuse d'oxygène est augmentée, la consommation d'oxygène par le cerveau n'est que légèrement abaissée (301). Dans une série de 73 malades, 38 d'entre eux ont eu des troubles fonctionnels cérébraux dans les suites de l'hypotension contrôlée, et, chez 10 de ces malades, ces troubles ont persisté pendant plus de 6 jours (38). Deux cas de cécité unilatérale sont rapportés (173).

Dans l'hypotension par la ganglioplégie, le débit cardiaque n'est pas modifié tant que la chute de la tension artérielle ne dépasse pas 40 % (182, 393). Au cours de l'artériotomie, le débit cardiaque est sensiblement réduit avec la chute tensionnelle (393).

L'hypotension contrôlée par vasoplégie est mieux tolérée que celle par artériotomie, mais la tension artérielle doit être plus basse, car il n'y a pas de vasoconstriction (423).

Le débit urinaire est nettement diminué (301). Le rein est fragilisé par l'hypoxie et les affections rénales sont aggravées. Ainsi, l'hypotension ne devrait pas être utilisée en chirurgie colique à cause des pyélonéphrites fréquentes associées (81).

Des lésions hépatiques dues à l'hypoxie ont également été observées pendant l'hypotension contrôlée (17).

La mortalité attribuée à la technique est de 3 p. 1.000 en moyenne (195, 258). Les complications sont étroitement liées au degré et à la durée de l'hypotension (258). La comparaison entre la mesure directe et indirecte de la tension artérielle révèle que sa chute peut être plus importante que ne le montre le brassard (457). L'hypotension est une technique très dangereuse et doit être maniée avec une extrême prudence (72, 86, 113, 289). Sa durée doit être limitée (81, 132, 182).

Les contre-indications générales sont les maladies cardiaques, cérébrales, vasculaires, rénales et hépatiques, l'hypertension, l'hypotension, l'anémie, l'âge au-dessous de 16 ans et au-dessus de 40 ans (195). L'hypotension sensibilise le diabétique au glucose et à l'insuline et rend son équilibration plus difficile (449). La diète sans sel et le volume sanguin réduit augmentent les risques de l'hypotension (321, 382).

Dans les complications post-opératoires, citons

l'hémorragie secondaire, qui est parfois observée (91, 187).

Il existe une seule indication de l'hypotension contrôlée. Ce sont les malades inopérables par d'autres méthodes, à cause des dangers d'hémorragie incontrôlable, qui dépassent ceux de l'hypotension contrôlée (383).

L'anesthésie générale

L'anesthésie générale en elle-même produit déjà une vasodilatation et diminue la tension artérielle. On peut lui associer une position correcte qui, dans certains cas, est suffisante pour réduire le saignement (175) ; mais ce sera déjà une anesthésie assez profonde qui produira une dépression vasomotrice.

L'anesthésie bien conduite, au cyclopropane ou à l'halothane, ne doit pas s'accompagner d'un saignement accru. L'administration correcte de l'anesthésie avec faible résistance respiratoire dans les appareils, bonne élimination du CO₂ et absence de ventilation excessive à pression positive, permet de réduire le saignement (174).

Par contre, la respiration à pression positive, utilisée à bon escient, avec une position adéquate du malade sur la table d'opération, peut permettre d'obtenir une hypotension locale et de diminuer le saignement du champ opératoire. Ainsi, dans la chirurgie de la main, l'anesthésie générale avec intubation et la proclivité de la table à 45° ont permis d'abaisser la tension artérielle à 80 mm. Hg dans 85 % des cas. Comparée à l'application du garrot, cette technique réduit l'œdème post-opératoire et accélère la récupération fonctionnelle (302).

La respiration à pression positive permet de diminuer les doses de ganglioplégiques et les risques de l'hypotension contrôlée (134). Une technique inté-

ressante est l'utilisation d'une promazine en prémédication. L'anesthésie est habituelle, mais avec une bonne curarisation. Une légère hyperventilation à pression positive lui est associée. Le malade est installé dans une position adéquate sur la table d'opération. Dans ces conditions, il suffit de très faibles doses de ganglioplégiques pour maintenir la tension à 85 mm. Hg.

Autrefois, le chloroforme était préféré à l'éther, parce qu'il diminuait le saignement opératoire. Actuellement, l'utilisation de l'halothane conduit aux mêmes résultats. L'action hypotensive de ce dernier semble liée non seulement au bloc ganglionnaire et à la dépression myocardique, mais aussi à l'action directe sur les muscles lisses des vaisseaux (133). Dans plus de 1.000 interventions de chirurgie plastique et d'ORL, le mélange azéotrope halothane - éther a été utilisé dans le but de réduire le saignement opératoire. La pression artérielle reste relativement élevée, mais le saignement est diminué. L'air semble plus favorable, comme véhicule des vapeurs anesthésiques, que l'oxygène (276).

4.- L'HYPOTHERMIE.

A première vue, il semble paradoxal qu'une technique, diminuant la coagulabilité du sang (76, 235, 335, 408, 444), soit utilisée pour réduire le saignement opératoire. Mais déjà, WALTHIER, en 1862, a observé, chez le lapin refroidi à 25°, que les incisions saignaient peu (T 5). En effet, le ralentissement général de la circulation, l'hypotension, la bradycardie se traduisent le plus souvent par un saignement réduit, malgré l'hypocoagulabilité fréquente.

D'un autre côté, l'hypothermie augmente la tolérance des tissus à l'anoxie et permet d'arrêter la circulation dans la région à opérer pendant plus longtemps qu'en normothermie.

5.- LA CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE.

L'étude de la CEC est intéressante pour deux raisons :

- D'une part, elle permet de réduire l'hémorragie opératoire par l'interruption de la circulation dans une région, sans que les organes en aval soient privés de leur irrigation. En ce qui concerne la chirurgie cardiaque, la CEC doit, en même temps, assurer la circulation du sang dans tout l'organisme pendant la durée de l'arrêt cardiaque.

- D'autre part, la CEC perturbe les mécanismes hémostatiques et peut être suivie de troubles de la coagulation complexes et difficiles à traiter.

Pendant la perfusion, le sang est traumatisé ; des plaquettes et des globules rouges sont détruits ; il libère des substances activatrices de la coagulation. Les facteurs de la coagulation sont activés et consommés, et même il pourrait y avoir une coagulation intra-vasculaire, favorisée par l'acidose (108). Les plaquettes diminuent à 55 % de leur nombre initial, le fibrinogène à 57 % de son taux (161). Pendant la perfusion, l'hypercoagulabilité est liée à la destruction des cellules sanguines, car le passage de plasma dans la machine ne modifie pas sa coagulabilité (164).

Parallèlement à l'augmentation de l'activité procoagulante au cours des CEC, il existe aussi une augmentation de l'activité fibrinolytique, qui semble secondaire à la première (161, 163, 318, 325).

Pour combattre cette hypercoagulabilité et pour empêcher la coagulation du sang dans la machine, il faut administrer avant la perfusion une forte dose d'héparine.

Celle-ci devra être neutralisée une fois la perfusion terminée.

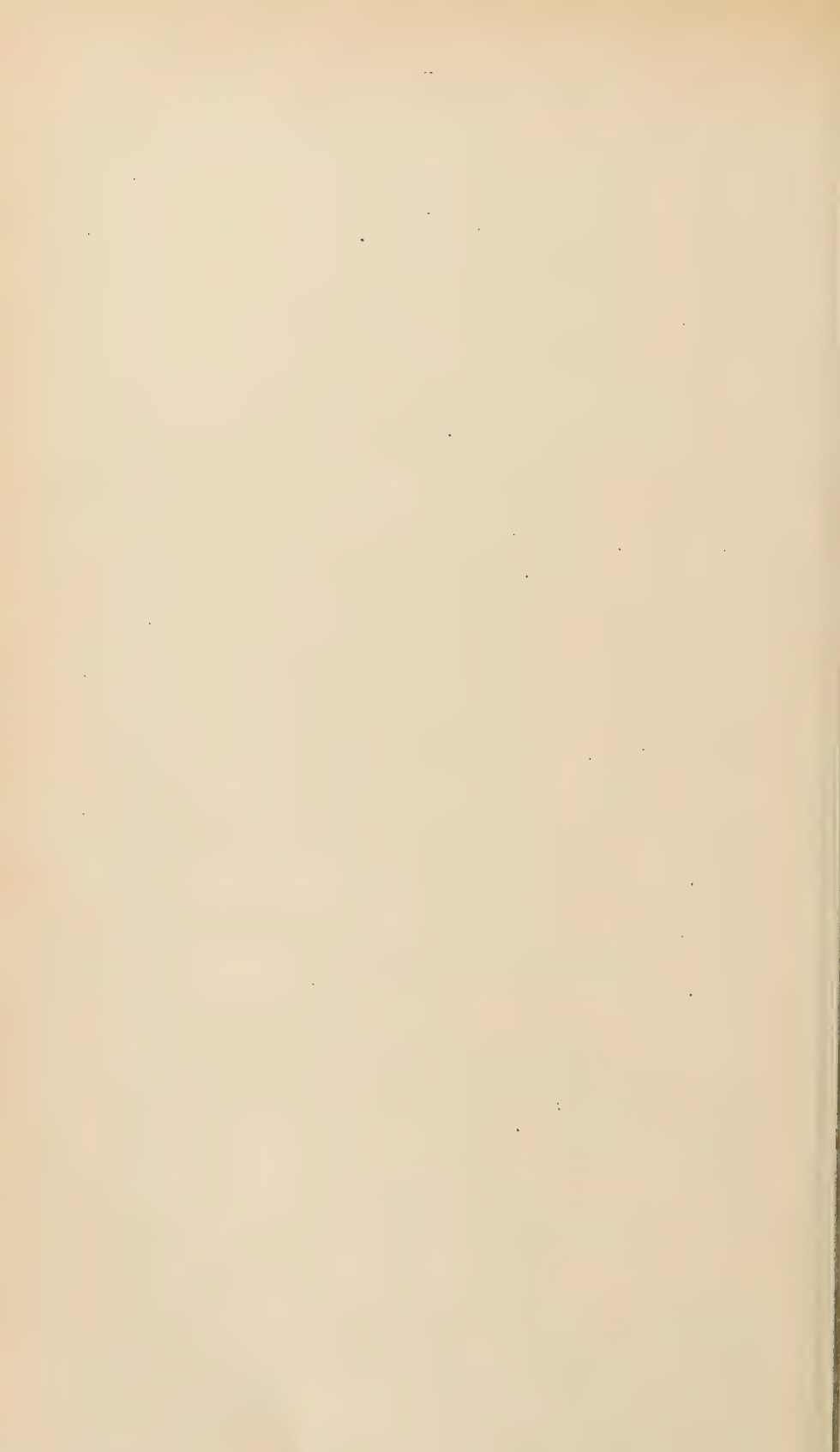
Il existe donc plusieurs facteurs de saignement anormal après la CEC : la chute des plaquettes, la neutralisation de l'héparine, la déplétion en facteurs de la coagulation, la fibrinolyse (377).

- La chute des plaquettes ne semble pas être un facteur important de saignement (377).

- La neutralisation de l'héparine ne doit pas poser de problèmes (377). Le polybrène a un effet plus constant que la protamine et il est plus facile à doser. Le surdosage léger n'est pas dangereux. Il n'a pas d'effet sur la coagulation chez le sujet normal. Seule, une baisse transitoire des plaquettes a été observée (357). Mais de fortes doses de sulfato de protamine ou de polybrène produisent une baisse importante du facteur anti-hémophilique A (347). Dans des cas de CEC, une hypocoagulabilité secondaire a été observée après la neutralisation de l'héparine. Une diminution du facteur anti-hémophilique B est suspectée, mais une baisse du facteur anti-héparinique plaquettaire aurait pu également être en cause (291). In vitro, le polybrène inhibe la coagulation. Cet effet est diminué par les plaquettes, l'héparine, la prothrombine et le facteur anti-hémophilique B (404).

- La déplétion en facteurs de la coagulation peut être corrigée par l'administration de sang frais, de plasma ou de fibrinogène.

- La fibrinolyse doit être traitée par les inhibiteurs, qu'il vaut mieux administrer à la fin de la perfusion, au moment de l'activité fibrinolytique maxima (162).



TRAITEMENT DU SAIGNEMENT OPERATOIRE

Le premier geste thérapeutique, en cas d'hémorragie opératoire, est de l'arrêter par une intervention locale. Mais, selon sa cause et son importance, il sera indispensable de mettre en oeuvre un traitement général qui viendra corriger la perte de sang et les troubles hémostatiques éventuels.

1.- LE TRAITEMENT LOCAL.

Quelles que soient l'origine et la nature de l'hémorragie per-opératoire, le procédé le plus rapide pour la contrôler est la compression digitale (167). Le geste suivant est le clampage du vaisseau qui saigne. En troisième lieu, vient la réparation de la brèche vasculaire par la suture, la ligature ou le collage. Si cela est impossible, parce que le saignement est diffus ou inaccessible, l'électrocoagulation ou bien l'application locale d'hémostatiques pourrait contribuer à l'étanchement.

La suture et la ligature

Nous avons à notre disposition un grand choix de matériel de suture. En ce qui concerne la suture vasculaire, l'usage a consacré la soie fine, qui semble correspondre le mieux aux exigences techniques. Elle est solide, ne se distend pas, ne glisse pas, ne coupe pas les tissus; les noeuds tiennent bien.

Mais, pour la ligature des vaisseaux, l'unanimité est loin d'être faite. Le catgut a ses partisans, qui apprécient sa bonne tolérance, surtout par les tissus sous-cutanés ou infectés (381). D'autres lui reprochent l'insécurité de la stérilisation et la fréquence des réactions exsudatives (111, 118), quoique ces dernières soient en règle infra-cliniques. Enfin, des réactions allergiques ont été observées chez des animaux ayant déjà été suturés au catgut ; mais ces réactions sont purement tissulaires et ne se manifestent jamais cliniquement (34). Le coton, le lin, la soie produisent des réactions prolifératives dans un certain nombre de cas, 3 % pour le coton (111, 118, 381, 455). Le nylon n'est pas indiqué pour la ligature des vaisseaux importants, car il peut les couper ou glisser (209).

Lorsque la ligature des vaisseaux n'est pas possible et que l'on ne possède pas un autre moyen de faire l'hémostase, la ligature des artères en amont peut être utile. Ainsi, dans les hémorragies après prostatectomie, la ligature des artères hypogastriques, placée immédiatement après la sortie des artères fessières supérieures, est proposée (77).

La colle

C'est une technique nouvelle, mais qui semble très intéressante. La substance utilisée est le méthyl-2-acryl-cyanate. C'est une colle plastique, qui polymérise en une à deux minutes. Elle doit être appliquée sur des surfaces sèches de préférence, en petites quantités et en faisant attention qu'elle ne pénètre pas à l'intérieur des vaisseaux, car elle peut produire une thrombose. Il faut se servir d'instruments siliconés et de gants en polyéthylène pour éviter qu'ils ne collent (68). Elle a été utilisée pour la réparation de plaies expérimentales de l'aorte chez 170 chiens, et en clinique humaine. Elle peut être utilisée pour l'hémostase des sections de foie ou de rein (200), où elle arrête en même temps le suintement bilieux ou urinaire.

L'électrocoagulation

Utilisée essentiellement pour l'hémostase des petits vaisseaux, elle est en train de supplanter l'emploi de la ligature. Elle a l'avantage de la rapidité et de l'accessibilité quasi-totale. Elle supprime la mise en place de corps étrangers et, lorsque des pinces fines ont été utilisées, elle engendre une nécrose tissulaire minime. Les facteurs de suppuration sont diminués et la guérison des plaies est accélérée. L'électrocoagulation est très utile en chirurgie plastique (288).

Il existe cependant un inconvénient à l'emploi de l'électrocoagulation : c'est l'impossibilité d'utiliser en même temps un anesthésique inflammable.

L'électrocoagulation de larges surfaces parenchymateuses semble moins bonne dans ses résultats éloignés, malgré l'hémostase initiale très satisfaisante. Ainsi, dans la néphrectomie partielle, la guérison est plus rapide lorsque des ligatures ont été utilisées pour l'hémostase (305).

Dans le saignement diffus, il est possible d'appliquer un courant continu avec le pôle positif sur la surface qui saigne, faisant passer des courants allant de 20 et jusqu'à 90 mA pendant 10 à 60 minutes. Dans ce cas, l'hémostase n'est possible que s'il existe un taux suffisant de fibrinogène ; donc, elle est inapplicable dans les fibrinolyse.

D'autre part, cette technique est beaucoup plus lente, donc peu pratique pour l'hémostase peropératoire (389).

Les hémostatiques locaux

Ils favorisent la formation d'un caillot. Ils peuvent être vasoconstricteurs. L'application locale de sérotonine, chez l'homme ou chez l'animal, réduit le saignement des plaies superficielles (65, 151).

Ils peuvent, par leur présence, retenir le sang à proximité de la lésion vasculaire et lui donner le temps de se coaguler. Le tamponnement avec de l'ouate hydrophile agit de cette façon ; mais lorsque l'ouate est imbibée d'une solution de thrombine, l'hémostase est obtenue en 15-20 secondes (110).

La découverte de coton résorbable, qui peut être laissé en place, a présenté un net progrès. L'oxycellulose est remplacée par du tissu conjonctif en sept semaines environ (183). En proctologie, tout en assurant l'hémostase, elle peut jouer le rôle de pansement (13, 79). Mélangée à des polyéthylène glycols, l'oxycellulose a été utilisée en neurochirurgie comme cire à os résorbable, sans effet secondaire (169). En présence de bile, elle garde ses propriétés hémostatiques, mais ne diminue pas le suintement bilieux (146). Elle ralentit la consolidation des fractures (243, 327) et prolonge la cicatrisation des plaies. Elle n'est que partiellement résorbée en chirurgie urologique et s'élimine après fragmentation (180). L'action hémostatique est rapide, sauf pour le saignement artériel, qui ne peut pas être arrêté (390). Dans un cas de déchirure accidentelle de la veine iliaque commune, la ligature étant impossible et l'état de la malade ne permettant pas la ligature de la veine cave, l'espace rétro-péritonéal a été tassé d'oxycellulose et fermé sans drainage. La malade a guéri sans troubles circulatoires dans le membre correspondant (386). L'oxycellulose ne semble pas intervenir directement dans le processus de la coagulation.

Comme hémostatiques locaux, la mousse de fibrine et la mousse de gélatine sont certainement plus efficaces (327). Leur action est encore améliorée par l'imbibition d'une solution de thrombine (74). Leur emploi est recommandé dans les hémorragies parenchymateuses ou vasculaires (7, 45, 46, 55, 56, 100, 116, 121, 138, 203, 216, 265, 292, 346, 366, 361, 442, 447, 418, 463). La fibrine est mieux tolérée par les tissus et résorbée plus rapidement que la gélatine (243, 354). Mais toutes les deux donnent

très peu de réactions et sont complètement résorbées (45, 46, 121, 203, 346, 401, 442). Elles sont efficaces même chez des malades sous anticoagulants (244) et chez des animaux irradiés (62). L'urine ne modifie pas leur résorption, ni la guérison. Elles ne semblent pas agir comme un noyau de calcul (267), mais elles augmentent le suintement bilieux et doivent être évitées dans ce cas (145, 146). Avant de les appliquer, il vaut mieux faire l'hémostase des gros vaisseaux (265) ; mais l'application de mousse de gélatine, associée à la compression pendant quelques minutes, suivie de couverture par un lambeau de tissu, a permis de contrôler des hémorragies de l'aorte ou de l'artère pulmonaire, où la suture était impossible. Des plaies de l'oreillette ont été traitées de la même façon sans hémorragie secondaire (221), et même l'hémorragie de plaies ventriculaires expérimentales a été contrôlée par la mise en place d'un patch en mousse de gélatine (223).

Des alginates ont été également utilisés pour l'hémostase locale. Ils sont compatibles avec les antibiotiques, stérilisables à l'autoclave, et il est possible de produire des sels avec des temps de résorption différents (48)(90, 323) ; mais ils semblent un peu plus irritants que l'oxycellulose et leur effet hémostatique serait moins marqué (231).

Tous les produits hémostatiques résorbables sont des corps étrangers laissés en place. Ils favorisent la suppuration des plaies infectées et leur emploi dans ces cas est déconseillé (204).

L'application locale de solutés macromoléculaires favorise également la coagulation. Le mécanisme d'action serait une agglutination accrue des plaquettes (194), mais il existerait aussi une action inhibitrice sur l'héparine (T 18). Ce fait a été démontré avec le dextran (T 18), la PVP et la gélatine (194).

Une poudre, qui peut arrêter l'hémorragie de l'artère fémorale en 2-4 minutes, a été expérimentée. Elle contient de la pectine, du phosphate monocalci-

que, des vitamines K et H. Elle favorise la formation d'un thrombus adhérent et ne modifie pas les tissus. La résorption est satisfaisante. Cette poudre peut être conservée pendant un an (130).

Les agents thermiques peuvent également favoriser l'hémostase. Le froid renforce la vasoconstriction, mais ralentit la coagulation. Pour évaluer l'action de la température, des lambeaux de peau ont été enlevés à des chiens et des champs appliqués à la température de 5°-65°. La perte de sang a été mesurée. Elle était moindre lorsque des champs froids avaient été appliqués (451).

L'arrêt circulatoire

Dans les hémorragies particulièrement graves, qui menacent la vie du malade, un arrêt circulatoire régional ou total peut s'imposer, pendant lequel la brèche vasculaire pourra être réparée. Ce procédé est considéré être le meilleur pour réduire la durée de l'hypotension et la quantité de sang perdu en cas d'hémorragie massive en chirurgie cardiaque à coeur fermé (373).

2.- LE TRAITEMENT GENERAL.

Il peut être étiologique, pathogénique ou symptomatique.

Le traitement étiologique

Parmi les syndromes hémorragiques per-opératoires dont la cause peut être traitée, les fibrinolyse aiguës sont les plus fréquentes. Le but du traitement est l'inhibition de la plasmine et de l'activateur du plasminogène.

La fibrinolyse peut être inhibée par des perfusions i.v. de lipides (312) ; mais, dans les cas de fibrinolyse aiguë, il faut agir rapidement et avec de fortes doses d'un produit sûr. Il existe, à l'heure actuelle, trois produits efficaces.

- L'inhibiteur de KUNITZ, le plus utilisé en France, est isolé du pancréas. C'est un polypeptide de poids moléculaire voisin de 9.000. Il est dosé en unités inhibitrices de peptidasas, dont chacune inhibe une unité de trypsine. Il réagit stoechiométriquement avec les protéases. La dose utile varie entre 1.000.000 et 10.000.000 d'unités. Il est parfaitement bien toléré et ne possède aucun effet secondaire. Son élimination est rapide et l'effet ne dépasse pas 3 heures. L'action est immédiate. L'inhibiteur de Kunitz agit uniquement sur la plasmine déjà formée et ne semble pas intervenir dans l'activation du plasminogène (282).

- L'anti-enzyme d'origine parotidienne est un polypeptide de poids moléculaire 11.600. Son mode d'action est comparable à celui de l'inhibiteur de Kunitz. Il a cependant été peu utilisé jusqu'à présent dans les fibrinolyse (282).

- Le troisième produit est certainement le plus intéressant. Il est simple et peut être administré par la bouche comme par voie i.v.. C'est l'acide epsilon-amino-caproïque. Il agit essentiellement sur l'activation du plasminogène, mais il inhibe également la plasmine. Administré par voie i.v. à la dose de 2 g. pour 300 ml. de soluté glucosé à 5 % en deux heures, il diminue l'activité fibrinolytique au cours des cirrhoses, sans aucun effet secondaire (189). Cette substance est très rapidement éliminée par les reins, mais doit être donnée avec précaution chez les insuffisants rénaux (84). La dose quotidienne peut varier entre 10 et 40 g. (282). Les effets secondaires sont : nausées, diarrhée, vertiges, hypotension orthostatique (14, 282). Les faibles doses d'acide EAC peuvent activer le système fibrinolytique (162).

Dans les fibrinolyse du cancer de la prostate,

le traitement par les oestrogènes corrige les troubles hémostatiques (5, 92, 176, 427).

Le cas est exceptionnel, mais la possibilité existe, de l'apparition d'un anticoagulant circulant en cours de chirurgie. Dans ce cas, les cortisoniques sont utiles (141, 142).

Le traitement pathogénique

Il vise à suppléer le défaut de la coagulation en apportant le facteur qui lui manque. Là encore, les troubles les plus fréquents à traiter sont les hypofibrinogénémies, liées le plus souvent à une fibrinolyse. L'apport de fibrinogène, à la dose de 4 à 12 g, fait donc partie du traitement des fibrinolyse opératoires aiguës.

Un autre déficit, qui peut apparaître pendant l'acte opératoire, est l'hypocalcémie par transfusion massive de sang citraté, dangereuse en particulier chez les hépatiques. Il semble que les hémorragies par hypocalcémie soient exceptionnelles. Il est cependant plus prudent, lors des transfusions de sang citraté, d'apporter la quantité correspondante de calcium, 1 g par litre de sang.

Le traitement symptomatique

Son but est la restauration de la masse circulante. Il doit être conduit de pair avec les autres traitements de l'hémorragie opératoire. Il est aussi important de rétablir le volume sanguin que d'arrêter l'hémorragie.

Dans la grande majorité des cas, la voie utilisée n'a aucune importance et la transfusion veineuse, parce que plus simple, est préférée à la transfusion artérielle (432). Dans certains cas de choc profond ou de défaillance cardiaque, la voie artérielle doit être préférée (T 16).

Un collapsus dans les 3-4 jours post-opératoires indique, le plus souvent, une insuffisance de la réanimation per-opératoire (128).

Dans certains cas rares, lorsque le retard de la compensation est important, et une fois l'hémostase faite, il est possible d'aider la remontée tensionnelle par une infusion de vasopresseurs de courte durée, profitant de ce délai pour rétablir intégralement la masse sanguine (T 19). Cependant, il ne faut jamais chercher à rétablir une tension supérieure à 80 mm. Hg à l'aide de vasopresseurs, car, au-dessus de cette limite, la mortalité par le choc hémorragique ne diminue pas, mais augmente (259). L'indication des vasopresseurs dans le choc hémorragique doit être pesée très soigneusement, à cause de la vasoconstriction rénale très puissante et du danger de lésion rénale (28). D'autre part, l'injection ou la perfusion d'adrénaline, de nor-adrénaline ou de phényléphrine augmente l'activité fibrinolytique du plasma (170).

Le meilleur liquide de remplacement est certainement le sang entier. Mais il faut avoir présent à l'esprit que la transfusion est un procédé dangereux. Voici pourquoi un certain nombre d'auteurs considèrent que la transfusion d'un seul flacon de sang doit être évitée. D'après une statistique, 82 % des transfusions d'un seul flacon sont administrées au cours d'une intervention chirurgicale. Dans 38 % de ces cas, l'indication était abusive. Dans 33 % des cas, la transfusion était insuffisante (437).

Pour diminuer les accidents de la transfusion, l'utilisation du sang du malade lui-même est proposée. Deux procédés différents sont décrits. Ils peuvent être appliqués simultanément.

Le premier consiste à retirer, une semaine avant l'intervention, 500 ml. de sang au malade et de les lui réinjecter pendant celle-ci. Il faut cependant éliminer tous les malades âgés de plus de 60 ans, ou ayant moins de 70 % d'hémoglobine, ou en mauvais état général. On observe cependant une aug-

mentation des thromboses post-opératoires, si l'on ne remplace pas la quantité de sang retirée par un substitut du plasma (441). Dans 68 % des cas, l'administration de leur propre sang a été suffisante pour des opérations relativement importantes, la réanimation per-opératoire étant basée sur la pesée des compresses. L'hémoglobine et le nombre des globules rouges sont récupérés à 93 % (54).

L'autre procédé est un système d'aspiration, où le sang perdu en cours d'intervention est collecté stérilement sous citrate et réinjecté au malade. Les inconvénients de cette technique sont la présence de bulles, qui nécessite l'emploi d'un débulleur, et l'hémolyse, relativement peu importante (416).

Un autre liquide de remplacement est le plasma. Il est utilisé à la place du sang, en particulier dans les polyglobulies, mais aussi dans les urgences, chez les malades non groupés, ou en présence d'agglutinines irrégulières, en attendant d'avoir un sang compatible.

Le danger majeur des transfusions de plasma est la transmission de l'hépatite virale. La solution de ce problème est la conservation du plasma, sous forme liquide à température ordinaire, pendant six mois, ce qui permet d'éliminer la contamination virale (188, 212, 213). La contamination bactérienne peut être éliminée par filtration ou par irradiation UV (10). Un tel plasma garde ses propriétés thérapeutiques pendant deux ans et demi de conservation (9).

Les substituts du plasma sont apparus il y a une vingtaine d'années. Ce sont des solutés macromoléculaires qui possèdent la propriété de rester pendant un temps suffisamment long dans la circulation, augmentant, de cette façon, la masse sanguine.

Le substitut idéal doit être homogène, fait de molécules sphériques, de diamètre 35-40 Å, contenant au moins 10 charges négatives, sans effet physiologi-

que nocif, et doit être métabolisé lentement en produits utilisables (391). Un tel produit n'existe pas à l'heure actuelle.

Le premier substitut du plasma employé chez l'homme est la polyvinylpyrrolidone (polyvidone ou PVP). Elle n'est pas métabolisée par l'organisme. Son excrétion urinaire est entre 30 et 70 % de la quantité injectée, en moyenne 60 % (450). Le reste est retenu indéfiniment dans le système réticulo-endothélial (12), l'endothélium des vaisseaux, le foie, le rein et la rate (198). Aucun effet nocif n'a été observé chez des sujets ayant reçu moins de 1 litre (12). Les tests hépatiques ne sont pas perturbés (365). Elle abaisse le taux des plaquettes, probablement en favorisant leur agglutination (37), et forme un complexe avec le fibrinogène, soluble à 37° (149). Des doses très élevées de PVP peuvent provoquer une nécrose glomérulaire, rappelant la sclérose de Kimmelstiel-Wilson (67).

Le dextran donne une meilleure augmentation du volume sanguin que le plasma (215, 294a). Les résultats hémodynamiques après infusion de 500-1.000 ml. sont bons. Aucune réaction post-infusionnelle n'est observée (245, 434). Il rétablit la tension artérielle pour plus de 8 heures (122). Il produit une thrombocytopénie transitoire (37, 82), et forme un complexe réversible avec le fibrinogène (368). Il ne modifie pas les fonctions hépatiques ou rénales (57, 365). Environ 25 % de la quantité injectée sont éliminés par les reins en 4-8 heures (57). Le dextran ne modifie pas le temps de saignement (319), à moins que des doses de 1.000-6.500 ml. ne soient infusées (80). En cas d'infusion massive, le dextran est retenu dans le système réticulo-endothélial et dans les cellules hépatiques (198). Le traitement prolongé à fortes doses produit une hémossidérose de la rate (155).

La gélatine est bien tolérée (461). Elle semble avoir moins d'effet sur les fonctions hémostatiques (37). Elle semble donner un meilleur rétablissement du volume sanguin que le plasma (215) et

le dextran (339). Lors d'infusions massives, elle est retenue par les tubules rénaux (198).

LE PRONOSTIC DU SAIGNEMENT OPÉRATOIRE

L'hémorragie est considérée comme la deuxième cause de mortalité opératoire par ordre de fréquence. Non traitée ou mal traitée, elle évolue vers le choc hémorragique.

1/- LE CHOC HÉMORRAGIQUE

Il se traduit par un ralentissement de la circulation avec hypoxie tissulaire. Lorsqu'il n'évolue pas vers la mort, il peut être la cause d'une ischémie myocardique, particulièrement dangereuse chez le coronarien; d'une ischémie cérébrale, qui, dans le meilleur des cas, sera à l'origine d'un réveil tardif, mais pourrait être suivie d'une décérébration ; d'une ischémie rénale, qui sera révélée par une anurie post-opératoire.

Cette dernière complication de l'hypotension hémorragique per-opératoire serait la plus fréquente. Elle est en même temps la moins maligne. Un traitement intéressant de l'anurie hypovolémique, à condition qu'il soit administré tôt, est la perfusion de THAM (tri-hydroxyméthyl-amino-méthane) (177a).

Les complications cérébrales de l'hémorragie opératoire seraient exceptionnelles (T 1). Mais l'hémorragie opératoire est une cause majeure d'arrêt cardiaque (250) et celui-ci n'est récupérable qu'une fois sur deux.

2/- L'HYPOCOMPENSATION

A moins d'être au seuil du choc hémorragique en dépassant le cinquième du volume sanguin, l'hypocompensation ne donne pas de signes cliniques inquiétants. La tension artérielle et le pouls sont normaux, ou presque, les extrémités sont froides, les veines inapparentes. S'il est suffisamment réveillé, le malade réclamera à boire. Il sera difficile de lui faire une ponction veineuse et, plus encore, de prélever une petite quantité de sang pour un examen de laboratoire.

Si l'opération a été bénigne, l'alimentation et le lever précoces possibles, le malade va rétablir très rapidement sa masse sanguine, et les suites opératoires seront simples.

Mais si, pour une raison ou pour une autre, l'opéré doit rester au lit pendant plusieurs jours, s'il n'est pas en état, dès le lendemain, de s'alimenter d'une façon quasi normale, il sera susceptible de présenter des complications, liées directement à l'hypovolémie.

Le danger de thrombose post-opératoire est le plus important. Le ralentissement de la circulation, en particulier dans les membres inférieurs, l'hypercoagulabilité qui lui est toujours associée sont les facteurs essentiels de la thrombose (360).

L'oligurie post-opératoire est une réponse au traumatisme chirurgical lui-même. Mais elle se trouve accentuée ou prolongée par l'hypovolémie.

Enfin, le rétablissement correct de la masse sanguine favorise la guérison des plaies chirurgicales. Il est hors de doute que l'hypovolémie est le facteur essentiel du retard de la cicatrisation (316).

Il est frappant que la fréquence des complications post-opératoires a sensiblement diminué depuis qu'une réaction correcte et suffisante per-opératoire

est appliquée (125).

3/- COMPLICATIONS LIÉES A LA TRANSFUSION.

La mortalité de la transfusion est très difficile à établir. Une statistique sur 62.669 transfusions de sang frais, faites de 1917 à 1941, rapporte 84 décès, ce qui fait 1,34 p. 1.000. Un autre groupe de 121.637 transfusions de sang conservé, faites de 1940 à 1949, a présenté 27 hémolytiques (0,2 p. 1.000) avec 4 décès (315). Une statistique sur 6.000 transfusions fait état de 2 morts et de 10 % de complications (436).

Nous allons étudier successivement les différents types de complications post-transfusionnelles.

Complications locales

La transfusion périveineuse n'atteint pas son but, mais ne semble pas comporter un danger quelconque (421).

La transfusion de sang froid produit un veïnospasme qui ralentit la perfusion. L'adjonction de procaine au sang le fait lever (314).

Complications physiques

Elles sont liées au volume injecté, à sa température, à l'injection d'air ou de lipides.

La surcharge circulatoire est une complication très rare, mais redoutable, de la transfusion. Une statistique sur 121.461 transfusions rapporte 15 cas (188). Elle se traduit par l'élévation de la pression veineuse, l'engorgement du foie et du lit splanchnique, et enfin de la petite circulation, avec pour conséquence l'oedème aigu pulmonaire. Le degré de la surcharge, capable d'induire l'oedème aigu pulmonaire, est fonction de l'état cardio-vasculaire du malade.

Le sujet en bon état semble pouvoir supporter sans incident des surcharges atteignant 20 % de son volume sanguin (80).

Le refroidissement du coeur lors des transfusions rapides de sang froid le sensibilise à l'action du potassium contenu dans le sang conservé. Le réchauffement du sang avant de le transfuser permet en même temps à une partie du potassium plasmatique de réintégrer les cellules (250).

Une mort sur 108 en salle d'opération est due à l'embolie gazeuse par transfusion sous pression (une sur 15.000 anesthésies). Lorsqu'un tel accident survient, le traitement conseillé est le massage cardiaque chez le malade en décubitus latéral gauche, tête basse. Sur 4 cas rapportés, un seul a survécu à l'accident (380).

Une observation curieuse a été faite chez des malades morts après CEC. Les groupes du cortex cérébral de chacun de ces malades contenaient des graisses intra-vasculaires, et 50-100 % des tissus examinés présentaient des embolies graisseuses. Dans le groupe témoin de malades chirurgicaux et médicaux, tous ceux qui présentaient des embolies graisseuses, sauf un, avaient reçu, pendant la semaine précédant la mort, du sang de donneurs qui n'étaient pas à jeun (296).

Complications chimiques

La transfusion apporte plusieurs substances en quantités considérables. Leur rôle respectif est très discuté.

Le taux de citrate dans le sang ne semble pas augmenter dangereusement si son élimination est normale, même à une vitesse de transfusion de 100 ml. par minute.

Il est indispensable que le foie et le rein fonctionnent normalement, soient bien irrigués et en

normothermie (T 10, 261). L'insuffisance hépatique peut être la cause d'une destruction ralentie du citrate (425). Le citrate ne semble pas être une cause d'hémorragie (179, 293), mais l'hypotension (425), la tétanie et même l'arrêt cardiaque peuvent lui être attribués (124).

L'activité fibrinolytique de la plasmine augmente proportionnellement à la concentration de citrate dans le milieu (303).

Le potassium serait moins dangereux (165, 166) que le citrate. Mais son effet toxique serait particulièrement augmenté par l'hypovolémie (250, 252). L'injection de glucose est bénéfique (250). Le passage du sang à travers une résine échangeuse d'ions avant transfusion abaisse le taux du potassium (392).

Complications pyrogènes

Ce sont l'élévation thermique de plus de 1° et le frisson. Leur fréquence varie entre 1,28 et 5,2% (22, 188, 262, 420, 464). Elles passent généralement inaperçues sous anesthésie (399) et le pentothal a même été proposé pour leur prévention (309). L'incidence diminue avec la durée de conservation du sang (114). Elles peuvent être prévenues aussi par la procaine, 50-70 mg. par 100 ml. de sang (256, 284, 464). Les antihistaminiques les réduisent de 30.% environ (83, 420).

Complications allergiques

Elles sont surtout urticariennes. Leur fréquence est de 0,3-3,1 % (22, 188, 262, 420). La proportion n'est pas modifiée par la procaine (464), mais sensiblement diminuée par les antihistaminiques (322, 420). Leur fréquence diminue avec la conservation du sang (114).

Complications hémolytiques

Ce sont les plus redoutables. Elles sont dues

à la présence d'anticorps dans le plasma du receveur. Leur fréquence serait de 8 p. 100.000 transfusions (188). Elles sont difficiles à diagnostiquer sous anesthésie. On peut observer une congestion généralisée (375) et un saignement accru (156, 157, 399, T 15), en même temps qu'une accélération du pouls et une chute de la tension artérielle. La certitude est donnée par la constatation d'hémoglobine dans le plasma ou les urines (315). Le syndrome hémorragique est expliqué par la coagulation intra-vasculaire et par la consommation des facteurs de la coagulation. Le nombre des plaquettes et le taux du fibrinogène sont diminués. La coagulation serait déclenchée par un facteur libéré des hématies lysées (197, 352). Le système fibrinolytique est activé simultanément (317).

Dans les jours qui suivent, une anurie s'installe. Sa gravité est fonction de la quantité de sang incompatible injectée (315). Il est fait état de 14 guérisons sur 40 cas (T 14).

Complications hémorragiques

En dehors de toute réaction hémolytique, de toute hypocalcémie, il existe des troubles de l'hémostase, traduits par une baisse des plaquettes qui ne semble pas être entièrement liée à la dilution (308). L'activité héparinique du plasma n'est pas modifiée par la transfusion (361a).

Complications infectieuses

La plus grave est l'hépatite sérique. Son incidence est estimée à 1 % après transfusion de sang entier et 3-4 % après transfusion de plasma (143, 273, 274). La période d'incubation serait de 30-60 jours dans la moitié des cas. La mortalité totale est de 0,9 %, dont 0 % au-dessous de 35 ans et 23 % au-dessus de 40 ans (11).

D'autres maladies peuvent être transmises. Les parasites du paludisme ne survivent pas dans le sang plus de 48 heures à température ordinaire et plus de

7 jours à 4° (275). Les tréponèmes sont encore plus fragiles.

Le sang peut être contaminé également pendant les manipulations. La fréquence de ces accidents est estimée à un p. 4.000. Ils peuvent être aussi graves que les complications hémolytiques (T 7).



LE SAIGNEMENT OPERATOIRE EN CHIRURGIE GENERALE

L'étude approfondie des problèmes que pose le saignement opératoire dans toutes les branches de la chirurgie est très intéressante et très importante. Elle exige cependant une expérience et une compétence que nous ne possédons pas. Nous espérons, néanmoins, que nous pourrons continuer, dans les prochaines années, cette étude passionnante. Nous considérons cette thèse comme un plan de travail et nous espérons qu'elle pourra susciter des recherches ultérieures.

Nous nous sommes limité à l'étude du saignement opératoire dans un service de chirurgie générale et nous avons comparé le saignement au cours de la chirurgie biliaire et au cours de la chirurgie digestive haute. Sur les 2.800 actes chirurgicaux enregistrés au bloc opératoire pendant 15 mois, nous avons éliminé toutes les interventions non sanglantes, y compris celles où un garrot a été utilisé, toutes les urgences et tous les malades ayant présenté une hémorragie clinique pendant la semaine précédant et pendant celle suivant l'opération.

Notre étude du saignement opératoire est basée sur la numération globulaire, faite dans les 3 jours avant et dans les 3 jours après l'opération. Elle englobe donc en même temps l'hémorragie post-opératoire infra-clinique. Comme la réanimation est plus importante chez les malades ayant une numération basse, nous avons éliminé tous ceux qui avaient moins de 4.000.000 d'hématies par mm³ avant l'opération. Parmi les observations restantes, nous avons retenu celle où l'intervention a duré plus d'une

heure, afin de pouvoir mieux calculer le saignement par minute.

La règle de base pour la réanimation per-opératoire admise dans le service était la transfusion d'un flacon de sang par heure d'intervention, en dehors des pertes accidentelles. La surveillance des malades consistait en la prise de la tension artérielle et du pouls. Nos observations sont résumées dans le tableau N° 2.

T a b l e a u N° 2

Opération	Nombre de malades	Taux de pro-thr. %	Hématies (en millions)		Sang reçu (ml)	Sang perdu (ml)	Durée de l'opération (minutes)	Saignement par minute (ml)
			Avant	Après				
Voies biliaires	16	90	4,33	4,3	480	530	100	5,3
Chirurgie digestive haute	24	85	4,49	4,62	1088	900	170	5,3
Chirurgie du cancer	22	86	4,43	4,7	2120	1715	143	12,0
Moyenne	70	86	4,47	4,6	1295	1100	141	7,8

La comparaison entre la chirurgie biliaire et la chirurgie digestive haute montre que, dans la limite des cas étudiés, le saignement en chirurgie biliaire ne dépasse pas celui en chirurgie abdominale haute par unité de temps. Il ne semble pas que les fonctions hépatiques soient atteintes de façon à perturber l'hémostase.

Par contre, dans la chirurgie à dissection, et en particulier dans la chirurgie du cancer, nous avons observé un saignement deux fois plus important.

La réanimation, basée sur la transfusion d'un flacon par heure d'intervention, nous semble valable dans la majorité des cas. Nous n'avons jamais observé des accidents de surcharge. Cependant, dans 7 cas, la numération après l'opération dépassait celle d'avant l'opération de plus de 1.000.000 de globules rouges par mm³. A l'opposé, chez 5 malades de cette série de 70, une transfusion post-opératoire a été nécessaire.

Il est donc possible, en chirurgie générale, de conduire une réanimation satisfaisante sans mesure directe du saignement opératoire. Elle est basée cependant sur des chiffres moyens et il nous semble qu'elle serait mieux adaptée à chaque cas particulier si une telle mesure était effectuée. Nous ne pensons pas que la mesure du saignement opératoire doit être systématique en chirurgie générale et il nous semble que les limites de la chirurgie générale sont aussi celles à partir desquelles il devient indispensable de mesurer les pertes sanguines per-opératoires.

Nous voulons mentionner à part les faits cliniques suivants, observés au cours de ces 15 mois :

Un malade sous hypothermie modérée a présenté une fibrinolyse à la fin d'une duodéno-pancréatectomie très laborieuse et très hémorragique. Le saignement a régressé spontanément, mais nous avons jugé plus prudent de faire à ce malade 4.000.000 d'unités d'inhibiteur de peptidases. Deux autres malades, chez qui une anastomose porto-cave était pratiquée, ont reçu préventivement du fibrinogène et de l'inhibiteur de peptidases.

Un problème particulier nous a été posé par une malade, hospitalisée dans le service pour hémorragie digestive par suffusions gastriques. Elle devait subir une gastrectomie. Cependant, lors d'une transfusion préalable, cette malade avait présenté un tableau de choc, et la recherche d'agglutinines irrégulières avait montré l'existence d'anticorps anti-leucocytaires et antiplaquettaires. En atten-

dant l'arrivée de sang déleucocyté, la réanimation per-opératoire chez cette malade a été conduite avec du plasma.

CONCLUSIONS

Le saignement opératoire est un élément essentiel d'inconfort pour le chirurgien, de morbidité et de mortalité accrues pour le malade.

Toutes les fois que la sécurité du malade le permet ou l'exige, des techniques appropriées doivent être mises en oeuvre pour réduire le saignement opératoire. Pour ceci, des procédés locaux peuvent être appliqués (compression, garrot, clampage, infiltration de vasoconstricteurs), ou bien des moyens généraux peuvent être utilisés (hypotension contrôlée).

Le saignement au cours de la chirurgie biliaire est comparable à celui en chirurgie abdominale haute, par unité de temps. Par contre, dans la chirurgie à dissection, dont la chirurgie du cancer, le saignement est deux fois plus important par unité de temps.

L'examen pré-opératoire du malade par l'anesthésiste-réanimateur est indispensable. L'interrogatoire doit rechercher toute tendance hémorragique personnelle ou familiale, ainsi que toute spoliation sanguine récente. L'examen clinique va donner les éléments de comparaison pour la surveillance per-opératoire. Les examens de laboratoire seront utiles pour l'appréciation des fonctions hémostatiques d'une part, du volume sanguin et de la masse globulaire d'autre part.

Cet examen va orienter la préparation du malade pour l'intervention. Cette préparation consiste en la correction des troubles éventuels de l'hémostase et en la restauration du volume globulaire et du volume sanguin total. Le malade qui aborde l'opération

avec un volume sanguin rétabli possède une masse de réserve et tolère mieux tout retard de compensation.

La transfusion per-opératoire, basée sur la mesure du saignement (gravimétrie, colorimétrie ou électrométrie) a permis une réduction sensible de la mortalité opératoire et des complications post-opératoires. Dans la majorité des cas en chirurgie générale, il est possible de conduire une compensation satisfaisante sans la mesure directe du saignement opératoire. Mais cette mesure permettrait une meilleure adaptation du rythme de transfusion à chaque circonstance particulière.

Vu & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

L. BINET

Le Président de la
thèse,

J. MATHEY

B I B L I O G R A P H I E

A)- LIVRES CONSULTÉS.

- 1- BEST (C.H.), TAYLOR (N.B.) - "The physiological basis of medical practice", 1961 (Baltimore, Williams & Wilkins).
- 2- DAVIS (L.) - "Christopher's textbook of Surgery". 1960 (Saunders).
- 3- EVANS (F.T.), GRAY (T.C.) - "General anaesthesia", 1959 (London - Butterworths and Co).
- 4- HOUSSAY (A.B.) - "Human physiology", 1955 (Mc Graw-Hill Co).
- 5- MOORE (F.D.) - "Metabolic care of the surgical patient". 1959 (Saunders).
- 6- QUICK (A.J.) - "Hemorrhagic Diseases", 1957. (Lea and Febiger).
- 7- RABY (C.) - "Hémostase et coagulation", 1959. (Paris - SPEI).
- 8- WYLIE (W.D.), CHURCHILL-DAVIDSON (H.C.) - "A practice of anaesthesia", 1960. (London - Lloyd-Luke Ltd.).

B)- THÈSES CONSULTÉES:

- 1- BOTELLA Jacques - Alger 1953, N° 53.
- 2- CAILLAUX Geneviève - Paris 1953, N° 1.
- 3- EAPESIUS Robert - Paris 1958, N° 446.

- 4- CHEVALIER Christiane - Paris 1957, N° 1030.
- 5- CUELLO-MAINARDI Leovigildo - Paris 1957, N° 195.
- 6- DELCROIX Roger - Paris 1958, N° 221.
- 7- DROPSY Gérard - Paris 1959, N° 497.
- 8- GACON Marcel - Paris 1952, N° 693.
- 9- GRAULLE André - Toulouse 1959, N° 58.
- 10- HAEGEL Antoinette - Paris 1959, N° 553.
- 11- HERNANDEZ Monique - Paris 1960, N° 976.
- 12- HUGUES Jacques - Liège Agrégation 1953, N° 1.
- 13- JOUASSET Denise - Paris.
- 14- JOUBAUD Annick - Paris 1960, N° 247.
- 15- KINAPENNE Robert - Bordeaux 1957, N° 179.
- 16- LASSALLE Guy - Bordeaux 1959, N° 79.
- 17- LEGUAY Gérard - Lyon 1958, N° 218.
- 18- MEHLER Marianne - Würzburg 1954, N° 30.
- 19- MOZAFFAR Bakhchi - Paris 1957, N° 1073.
- 20- PARENT Madeleine - Paris 1957, N° 463.
- 21- PETTRE Geneviève - Paris 1958, N° 111.
- 22- REBEILLARD André - Paris 1956, N° 475.
- 23- SMOLIK Heinrich - Bâle 1944/1945, N° 25.

C)- ARTICLES CONSULTÉS.

- 1- ABBOTT (B.C.), BOSCH (D.T.), CARTER (Jr. O.B.) -
Geriatrics 7 (179), 1952.
- 2- ABBOTT (B.C.), BOSCH (D.T.), MORTON (Jr. T.V.) -
Surg. Gyn. Obst. 90 (686), 1950.
- 3- ABOULKER (P.), LASSNER (J.) - Mém. Ac. Chir. Paris
78 (335), 1952.
- 4- ABOULKER (P.), LASSNER (J.) - Urol. Int. 5 (75),
1957.
- 5- ABOULKER (P.), SOULIER (J.-P.), LARRIEU (M.-J.) -

Presse Méd. 63 (353), 1955.

- 6- AGGELER (P.M.), SPAET (T.H.), EMERY (B.E.) -
Science 119 (806), 1954.
- 7- ALBRECHT (K.), DRESZLER (W.) - Zbl. Chir. 75
(1145), 1950.
- 8- ALBRECHTSEN (O.K.) - Acta Phisiol. Scand. 39 (284),
1957.
- 9- ALLEN (J.G.) - Amer. Surgeon 20 (669), 1954.
- 10- ALLEN (J.G.) - Surg. Gyn. Obst. 100 (495), 1955.
- 11- ALLEN (J.G.), SAYMAN (W.A.) - J.A.M.A. 180 (1079),
1962.
- 12- ALTEMEIER (W.A.), SCHIFF (L.), GIUSEFFI (J.),
FREIMAN (D.), MINDRUM (G.), BRAUNSTEIN (H.) -
Arch. Surg. 69 (309), 1954.
- 13- ANDERSON (J.K.) - Minnesota Med. 31 (369), 1948.
Exc. Med. IX, (1763), 1948.
- 14- ANDERSSON (L.), NILSSON (I.M.) - Acta Chir. Scand.
121 (291), 1961.
- 15- ANDERSSON (L.), NILSSON (I.M.), OLOW (B.) - Thromb.
Diath. Haem. 7 (391), 1962.
- 16- ANDERSON (Jr. M.E.), LUNDY (J.S.) - Anesthesiology
10 (145), 1949.
- 17- ANLYAN (W.G.), SHINGLETON (W.W.), BENSON (W.R.),
STEPHEN (R.), SALEM (M.), TAYLOR (H.M.) - Surg.
36 (375), 1954.
- 18- ANSCHUTZ (F.), DEUBEL (B.), DRUBE (H.), SEUSING
(J.) - Der Anaesth. 4 (72), 1955.
- 19- ANSCHUTZ (F.), DEUBEL (B.), DRUBE (Ch.), SEUSING
(J.) - Z. Ges. Exp. Med. 125 (314), 1955.
- 20- ANTONA (G.) - Farmaco, ed. Sci. 10 (86), 1955.
Exc. Med. II, 8 (1190), 1955.
- 21- ARMSTRONG DAVISON (M.H.) - Anaesthesia 17 (322),
1962.
- 22- ARQUIMEDES (L.J.F.), CHAIB (S.A.) - Rev. Hosp. N.
S. Apar. (Sao-Paulo) 6 (59), 1953. Exc. Med.

IX 8. (856), 1954.

- 23- ARRIGONI (G.), LOVATI (G.) - Arch. Ital. Urol.
25 (73), 1951. Exc. Med. II, 5 (737), 1952.
- 24- ARSLANOVA (K.S.) - Probl. Gematol. 5 (56), 1960.
- 25- ASTRUP (T.) - Acta Haemat. 7 (271); 1952.
- 26- ASTRUP (T.), PERMIN (P.) - Nature 161 (689), 1948.
- 27- ASTRUP (T.), STERNDOFF (I.) - Acta Physiol.
Scand. 37 (40), 1956.
- 28- BACHMAN (L.) - Curr. Res. Anesth. 32 (136), 1953.
- 29- BAKER (C.H.), REMINGTON (J.W.) - Am. J. Physiol.
201 (910), 1961.
- 30- BAKER (R.J.), KOZOLL (D.D.), MEYER (K.A.) - Surg.
Gyn. Obst. 104 (183), 1957.
- 31- BARBIERI (G.), LODI (R.) - Boll. Soc. Med. Chir.
Modena 57 (823), 1957. Exc. Med. IX, 12 (1420),
1958.
- 32- BARONOFKY (I.D.), TRELOAR (A.E.), WANGENSTEEN
(O.H.) - Surgery 20 (761), 1946.
- 33- BARTOLOMUCCI (E.) - G. Ital. Anest. Analg. 14
(12), 1948. Exc. Med. IX, 3 (850); 1949.
- 34- BASSO (R.) - Policlinico (chir.), 57 (351), 1950.
Exc. Med. IX, 5 (1082), 1951.
- 35- BAUMANN (J.) - Poumon, 7 (317), 1951.
- 36- BEATTY (A.J.), BUCKINGHAM (W.W.), OTTOSEN (P.) -
Surg. Clin. N. Am. 30 (1507), 1950.
- 37- BEHRMANN (V.G.), HARTMANN (F.W.) - Lab. Invest.
4 (190), 1955. Exc. Med. IX, 11 (32), 1957.
- 38- BERG (O.), NILSSON (E.), VINNARS (E.) - Der
Anaesth. 6 (117), 1957.
- 39- BERGONZELLI (V.), FONTANA (A.M.) - Min. Chir. 12
(958), 1957.
- 40- BIGELOW (W.G.), FLEMING (J.F.R.), GORNALL (A.G.) -
Can. Med. Assoc. J. 65 (37), 1951.
- 41- BIGGS (R.), NOSSEL (H.L.) - Thromb. Diath. Haem.
6 (1), 1961.

- 42- BINET (L.), BURSTEIN (M.) - C.R. Soc. Biol. 143 (239), 1949.
- 43- BINET (L.), BURSTEIN (M.) - C.R. Soc. Biol. 149 (1860), 1955.
- 44- BINET (L.), QUIVY (D.), STRUMZA (M.V.) - J. de Physiol. 48 (393), 1956.
- 45- BING (J.) - Acta Pharm. Toxicol. 3 (364), 1947. Exc. Med. IX, 2 (1551), 1948.
- 46- BING (J.) - Ann. Ital. di Chir. 27 (27), 1950. Exc. Med. IX, 4 (1157), 1950.
- 47- BJURSTEDT (H.) - Acta Physiol. Scand. 29 (145), 1953.
- 48- BLAINE (G.) - Ann. Surg. 125 (102), 1947.
- 49- BLAKELEY (W.R.), BENNETT (L.R.), MALONEY (J.V.Jr.) - Surg. Gyn. Obst. 115 (257), 1962.
- 50- BLASIIUS (W.), ZIMMERMANN (G.) - Pflügers Arch. 263 (283), 1956.
- 51- BLIX (S.) - Acta Med. Scand. 171 (83), 1962.
- 52- BLOMBACK (B.), BLOMBACK (M.), SENNING (A.), WALLEN (P.) - Nord. Med. 53 (1019), 1955 - Exc. Med. IX, 10 (779), 1956.
- 53- BODVALL (B.), RAIS (O.) - Acta Chir. Scand. 123 (83), 1962.
- 54- BOEREMA (I.), FIERSTA (A.) - Ned. T. Geneesk. 99 (69), 1955. Exc. Med. IX, 10 (153), 1956.
- 55- BOLLETTI (A.), LORENZINI (L.) - Ann. Ital. Chir. 26 (58), 1949. Exc. Med. 4 (778), 1950.
- 56- BOLLETTI (A.), LORENZINI (L.) - Boll. Mem. Soc. Tosco-Umbra Chir. 10 (103), 1949. Exc. Med. IX, 4 (15), 1950.
- 57- BOHMANSSON (G.), ROSENKVIST (H.), THORSEN (G.), WILANDER (O.) - Acta Chir. Scand. 94 (149), 1946.
- 58- BOONE (R.D.), SCHUMACKER (H.B.Jr.) - J. Thor. Surg. 41 (680), 1961.
- 59- BOUNAMEAUX (Y.) - C.R. Soc. Biol. 149 (1285), 1955.

- 60- BOUNAMEAUX (Y.) - Arch. Int. Physiol. 63 (531), 1955.
- 61- BOUNAMEAUX (Y.), LECOMPTE (J.) - Arch. Int. Phys. 62 (543), 1954.
- 62- BOURDEAU (R.), LAUFMAN (H.) - Arch. Surg. 64 (154), 1952.
- 63- BOYAN (C.P.), BRUNSCHWIG (A.) - Surgery, 31 (829), 1952.
- 64- BRACCO (M.), CURTI (P.C.) - Experientia 10 (71), 1954.
- 65- BRACCO (M.), CURTI (P.C.), BALLERINI (G.) - Farmaco, ed. Sci. 9 (318), 1954. Exc. Med. II, 8 (86), 1955.
- 66- BRANCADORO (G.) - Arch. Soc. Ital. Chir. 2 (147), 1951. Exc. Med. IX, 9 (166), 1953.
- 67- BRASS (K.) - Frankf. Z. Path. 63 (95), 1952. Exc. Med. IX, 6 (1344), 1952.
- 68- BRAUNWALD (N.S.), AWE (W.C.) - Surgery, 51 (786), 1962.
- 69- BRECHER (G.A.) - Am. J. Physiol. 174 (299), 1953.
- 69a- BREDDIN (K.) - Acta Haemat. 27 (1), 1962.
- 70- BROMAGE (P.R.) - Can. Anaesth. Soc. J. 7 (310), 1960. Exc. Med. IX, 15 (544), 1961.
- 71- BRUNER (J.M.) - J. Bone & Joint Surg. 33A (221), 1951. Exc. Med. IX, 6 (631), 1952.
- 72- BRUNET D'AUBIAC (P.) - Anesth. et Analg. 9 (400), 1952.
- 73- BRUNI (F.), MASSINI (R.), ROCCHI (V.) - Gazz. Int. Med. Chir. 63 (3430), 1958. Exc. Med. IX, 13 (1416), 1959.
- 74- BRUSSATIS (F.) - Der Chirurg. 21 (617), 1950.
- 75- BUCKINGHAM (W.W.), BEATTY (A.J.), BRASHER (Ch.A.), OTTOSEN (P.) - J. Mo. Med. Ass. 47 (485), 1950. Exc. Med. IX, 5 (287), 1951.
- 76- BUNKER (J.P.), GOLDSTEIN (R.) - Proc. Soc. Exp. Biol. 97 (199), 1958.

- 77- BURGHELE (T.) - J. d'Urol. Méd. Chir. 55 (68), 1949.
- 78- CACERES (E.), WHITTEMBURY (G.) - Surgery, 45 (681), 1959.
- 79- CANTOR (A.J.) - Am. J. Digest. Dis. 14 (166), 1947.
- 80- CARBONE (J.V.), FURTH (F.W.), SCOTT (Jr. R.), CROSBY (W.H.) - Proc. Soc. Exp. Biol. 85 (101), 1954.
- 81- CARTENSEN (G.), BECKER (F.) - Der Anaesth. 8 (186), 1959.
- 82- CASINI (O.) - Min. Anest. 26 (410), 1960. Exc. Med. IX, 15 (692), 1961.
- 83- CATALANO (G.) - Min. Chir. 8 (544), 1953. Exc. Med. II, 7 (1019), 1954.
- 84- CELANDER (D.R.), DELL NASCHKE (M.), GUEST (M.M.) - Tex. Rep. Biol. Med. 19 (50), 1961.
- 85- CETRULLO (C.), CALABRESE (A.) - Min. Anest. 23 (375), 1957. Exc. Med. IX, 12 (1413), 1958.
- 86- CHATEAUREYNAUD (J.) - Anesth. et Analg. 9 (353), 1952.
- 87- CHEN (T.I.), TSAI (C.) - J. Physiol. 107 (280), 1948.
- 88- CHO (M.H.), SEEGER (W.H.) - Proc. Soc. Exp. Biol. 97 (642), 1958.
- 89- CIPRIANI (R.), AMUNNI (G.F.) - Boll. Soc. Tosco-Umbra Chir. 14 (705), 1953. Exc. Med. IX, 8 (1253), 1954.
- 90- CIUFFINI (F.) - Atti Accad. Fisiocr. Siena 12 (27), 1953 - Exc. Med. II, 7 (1216), 1954.
- 91- CLARK (S.S.), BENNETT (W.D.), FLAUTT (Jr. J.R.) - Anesthesiology 16 (434), 1955.
- 92- CLARKE (B.G.), MUNSIE (W.), GHERARDI (G.J.) - J. of Urol. 87 (753), 1962.
- 92a- CLAYTON (P.A.), SELDON (T.H.), PRATT (J.H.) - Proc. Mayo Clin. 22 (204), 1947. Exc. Med. IX, 2 (628), 1948.

- 93- CLEMETSON (C.A.B.), BLAIR (L.M.) - Am. J. Obst. Gyn. 83 (1269), 1962.
- 94- CLEMETSON (C.A.B.), BLAIR (L.M.), BROWN (A.B.) - Ann. N.-Y. Ac. Sci., 93 (277), 1962.
- 95- CLEMETSON (C.A.B.), BLAIR (L.M.), REED (D.H.) - Am. J. Obst. Gyn. 83 (1261), 1962.
- 96- CLIFTON (E.E.), GROSSI (C.), SIEGEL (M.) - Surgery 40 (37), 1956.
- 97- CLOWES (Jr. G.H.A.), DEL GUERCIO (L.R.), BARWINSKI (J.) - Arch. Surg. 81 (212), 1960.
- 98- COGNASSO (A.), PERNA (F.) - G. Ital. Anest. 18 (355), 1952. Exc. Med. IX, 7 (153), 1953.
- 99- COLOMBO (C.), RULLA (L.), BEATRICE (E.), TOMMASINI (F.) - Min. Anest. 19 (205), 1953. Exc. Med. IX, 8 (384), 1954.
- 100- COLVIN (E.M.), WALLACE (F.T.) - South. Med. J. 42 (52), 1949. Exc. Med. IX, 3 (679), 1949.
- 101- CONDORELLI (S.), BARTOLO (M.), RECINE (G.), PATANE (F.), CABIBBO (S.) - Progreso Medico 16 (23), 1960. Exc. Med. II, 14 (484), 1961.
- 102- CONFORTI (P.), CUOCOLO (R.) - Min. Anest. 23 (122), 1957. Exc. Med. IX, 12 (1133), 1958.
- 103- COOK (O.S.), PEARL (M.J.), HARRIS (F.I.) - Surgery 27 (208), 1950.
- 104- CORREALE (P.) - Arch. Int. Pharmacod. 97 (106), 1954.
- 105- Cournand (A.), Motley (H.L.), Werko (L.), Richards (Jr. D.W.) - Am. J. Physiol. 152 (162), 1948.
- 106- COURTICE (F.C.), GUNTON (R.W.) - J. Physiol. 108 (418), 1949.
- 107- CREHAN (J.P.) - Surg. Cl. N. Am. 34 (605), 1954.
- 108- CROWELL (J.W.), HOUSTON (B.) - Am. J. Physiol. 201 (379), 1961.
- 109- CRUZ (W.O.), OLIVEIRA (A.C.) - Proc. Soc. Exp. Biol. 98 (461), 1958.

- 110- CSAPO (A.) - Orvosok Lapja 3 (65); 1947. - Exc.
Med. IX, 2 (1101), 1948.
- 111- D'AMICO (G.) - Arch. Ital. Chir. 75 (67), 1952.
Exc. Med. IX, 7 (20), 1953.
- 112- DANTLO - Presse Méd. 57 (698); 1949.
- 113- DAUMET (P.), SAUVAGE (Y.), ANGLES (C.) - Poumon,
8 (777), 1952.
- 114- DAVID (F.), BILLETTER (E.P.) - Schw. Med. Wschr.
88 (234), 1953.
- 115- DE DOMINICIS (E.), ROLANDI (L.) - Min. Anest.
22 (215), 1956. Exc. Med. IX, 11 (845), 1957.
- 116- DEFOORT (R.) - Scalpel, 102 (1002), 1949.
- 117- DERRA (E.) - Arch. Klin. Chir. 267 (231), 1951.
- 118- D'ERRICO (G.) - G. Ital. Chir. 3 (550), 1947.
Exc. Med. IX, 3 (1261), 1949.
- 119- DETLEFSEN (M.) - Zbl. Chir. 72 (997), 1947.
- 120- DE WARDENER (H.E.), MILES (B.E.), LEE (C. de J.),
CHURCHILL-DAVISON (H.), WYLIE (D.), SHARPEY-
SCHAFFER (E.P.) - Clin. Sci. 12 (175), 1953.
- 121- DEWEY (B.J.) - Surgery, 20 (431), 1946. Exc.
Med. IX, 1 (126), 1947.
- 122- DIECKHOFF (J.), BLUME (P.) - Dtsche Gesundheits,
8 (848), 1953. Exc. Med. IX, 8 (524), 1954.
- 123- DITZLER (J.W.), ECKENHOFF (J.E.) - Ann. Surg.
143 (289), 1956.
- 124- DIXON (W.G.) - Am. Surgeon 24 (818), 1958. Exc.
Med. IX, 13 (1191), 1959.
- 125- DOMANIG (E.I.) - Wien. Klin. Wschr. 62 (618),
1950.
- 126- DONATI (G.S.), PERUZZO (L.) - Acta Anaesth. 3
(217), 1952. Exc. Med. IX, 7 (882), 1953.
- 127- DUBOIS-FERRIERE (H.) - Schw. Med. Wschr. 80
(861), 1950.
- 128- DUBOURG (G.) - J. Méd. Bordeaux, 128 (146), 1950.

- 129- DUFF (F.), PATTERSON (G.C.), WHELAN (R.F.) - Clin. Sci. 14 (267), 1955.
- 130- EDOARDO (Z.) - G. Med. Milit. 96 (593), 1949. Exc. Med. IX, 5 (419), 1951.
- 131- EGBERT (L.D.), FOSBURG (R.G.) - Ann. Surg. 155 (20), 1962.
- 132- ENDERBY (G.E.) - Curr. Res. Anesth. 32 (1), 1953.
- 133- ENDERBY (G.E.) - Anesthesia 15 (25), 1959.
- 134- ENDERBY (G.E.), PELMORE (J.F.) - Lancet, 12 (663), I, 1951.
- 135- ESTEVE (A.) - Ann. Pharm. Franç. 8 (593), 1950.
- 136- FABIAN (L.W.), SMITH (D.P.), CARNE (M.A.) - Curr. Res. Anesth. Analg. 41 (272), 1962.
- 137- FACCHINI (G.) - Arch. Pat. Clin. Med. 36 (122), 1959. Exc. Med. II, 13 (88), 1960.
- 138- FALLON (J.), CROSKERY (W.F.) - Surg., Gyn., Obst. 84 (361), 1947.
- 139- FELDMAN (S.A.), MARKS (V.) - Anesthesia, 16 (410), 1961.
- 140- FELL (C.), RUSHNER (R.F.) - J. Appl. Physiol. 16 (85), 1961.
- 141- FERGUSON (J.H.), JOHNSTON (Jr., C.L.), HOWELL (D.A.) - Proc. Soc. Exp. Biol. 95 (567), 1957.
- 142- FERGUSON (J.H.), JOHNSTON (C.L.), HOWELL (D.A.) - Blood 13 (382), 1958.
- 143- FERNBACH (D.J.) - Curr. Res. Anesth. Analg. 40 (677), 1961.
- 144- FERRY (J.D.) - Proc. Nat. Ac. Sci. 38 (566), 1952. Exc. Med. II, 6 (1045), 1953.
- 145- FICARRA (B.J.), LIONELLO (J.) - N.J. St. J. Med. 47 (1606), 1947. Exc. Med. IX, 2 (888), 1948.
- 146- FICCARA (B.J.) - J. Int. Coll. Surg. 14 (554), 1950.
- 147- FIELD (J.B.), GRAF (L.), LINK (K.P.) - Blood 7 (445), 1952.

- 148- FLETCHER (A.P.), ALKJAERSIG (N.), SHERRY (S.)-
J. Clin. Invest. 41 (896), 1962.
- 149- FLETCHER (F.), MARTIN (L.E.), RATCLIFFE (A.H.)-
Nature 170 (319), 1952.
- 150- FLUTE (P.T.), HOWARD (A.N.) - Brit. J. Haemat.
5 (421), 1959.
- 151- FORNAROGLI (P.), KOLLER (M.) - Farmaco, ed. Sci.
10 (91), 1955. Exc. Med. II, 8 (1190), 1955.
- 152- FORSEE (J.H.), SCHMIDT (C.H.), HOLMES (J.H.),
JENKINS (E.D.), HUEY (D.M.), SALYER (J.M.) -
Transact. West. Surg. Ass. 59 (318), 1952.
Exc. Med. IX, 8 (522), 1954.
- 153- FRETHEIM (B.) - Arch. Surg. 71 (14), 1955.
- 154- FRETHEIM (B.) - Acta Chir. Scand. 109 (227), 1955.
- 155- FRIEDRICH (H.W.), SCHAUTZ (R.), DU MONT (H.L.)-
Anaesthetist 1 (144), 1952.
- 156- FRIESSEN (S.R.), HARSHA (W.N.), Mc CROSKEY (C.
H.) - Surgery 32 (620), 1952.
- 157- FRIESSEN (S.R.), NELSON (R.M.) - Am. Surgeon 17
(609), 1951. Exc. Med. IX, 6 (336), 1952.
- 158- FUCHSIG (P.), BENZER (H.) - Der Anaesth. 7 (110),
1958.
- 159- FUKUTAKE (K.), CHO (M.K.), SEEGER (W.H.) - Am.
J. Physiol. 194 (280), 1958.
- 160- FULTON (G.P.), AKERS (R.P.), LUTZ (B.R.) - Blood
8 (140), 1953.
- 161- GANS (H.), KRIVIT (W.) - J.A.M.A. 179 (145), 1962.
- 162- GANS (H.), KRIVIT (W.) - Ann. Surg. 155 (268),
1962.
- 163- GANS (H.), LILLEHEI (C.N.), KRIVIT (W.) - Ann.
Surg. 154 (915), 1961.
- 164- GANS (H.), SIEGAL (D.L.), LILLEHEI (C.W.),
KRIVIT (W.) - Ann. Surg. 156 (19), 1962.
- 165- GANZ (V.), FRONEK (A.) - Cas. Lek. Ces. 96 (381),
1957. Exc. Med. IX, 12 (40), 1958.

- 166 - GANZ (V.), FRONEK (A.) - Cas. Lek. Ces. 96 (1105), 1957.
- 167- GÄRBERINI (S.) - Chirurgia 9 (110), 1954. Exc. Med. IX, 9 (376), 1955.
- 168- GARDNER (W.J.), HALE (D.E.) - Am. J. Surg. 79 (635), 1950.
- 169- GEARY (J.R.), KNEELAND (F.V.) - Ann. Surg. 132 (1128), 1950.
- 170- GENTON (E.), KERN (F.), VON KAULLA (K.) - Am. J. Med. 31 (564), 1961.
- 171- GIBBON (Jr. J.H.), HAUPT (G.J.) - Surg. Cl. N. Am. 35 (1553), 1955.
- 172- GIBBON (Jr. J.H.), STRAYMAN (Jr. J.W.), ALLBRITTEN (Jr. F.F.) - J. Int. Chir. 10 (106), 1950.
- 173 - GILLAN (J.G.) - Can. Med. Ass. J. 69 (294), 1953. Exc. Med. IX, 8 (266), 1954.
- 174- GILLIES (J.) - Glasgow Med. J. 29 (177), 1948. Exc. Med. IX, 3 (979), 1949.
- 175- GILLIES (J.) - Ann. R. Coll. Surg. Engl. 7 (204), 1950.
- 176- GIORDANO (D.) - Urologia 25 (627), 1958. Exc. Med. IX, 13 (1324), 1959.
- 177- GLADNER (J.A.), FOLK (J.E.), LAKY (K.), CARROLL (W.R.) - J. Biol. Chem. 234 (62), 1959.
- 177a- GOETZ (R.H.), SELMONOSKY (C.), STATE (D.) - Ann. N.Y. Ac. Sci. 92 (671), 1961.
- 178- GOLDMAN (E.J.), SAMELLAS (W.) - J. of Urol. 86 (637), 1961.
- 179- GOLLUB (S.), ULIN (A.W.), WINCHELL (H.S.), EHRLICH (E.), WEISS (W.) - Surgery, 45 (204), 1959.
- 180- GOLDSTEIN (A.E.), HOLLANDER (A.) - J. of Urol. 59 (195), 1948.
- 181- GORDON JONE (R.G.) - Br. J. Anaesth. 34 (481), 1962.
- 182- GOTT (U.), KLENSCH (H.) - Der Anaesth. 10 (72), 1961.

- 183- GOZZO (G.) - Policlinico (chir.) 58 (77), 1951.
Exc. Med. IX, 5 (1246), 1951.
- 184- GRAFTON LOVE (J.), COURTIN (R.F.), ANDERSON (C.
D.), LUNDY (J.S.) - Proc. Mayo Clin. 23 (153),
1948. Exc. Med. IX, 3 (322), 1949.
- 185- GREEN (R.A.), HOWAT (D.D.C.) - Anaesthesia 7 (40),
1952.
- 186- GRETTE (K.) - Scand. J. Lab. Clin. Invest. 11
(50), 1959.
- 187- GRIFFITS (J.A.) - Br. J. Anaesth. 27 (111), 1955.
- 188- GRIFFITTS (J.J.), ELLIOTT (J.) - Curr. Res.
Anesth. 34 (290), 1955.
- 189- GROSSI (C.E.), MORENO (A.H.), ROUSSELOT (L.M.) -
Ann. Surg. 153 (383), 1961.
- 190- GUYTON (A.C.), LINDSEY (A.W.), KAUFMANN (B.N.),
ABERNATHY (J.B.) - Am. J. Physiol. 194 (263),
1958.
- 191- GUYTON (A.C.), LINDSEY (A.W.), ABERNATHY (B.),
RICHARDSON (T.) - Am. J. Physiol. 189 (609), 1957.
- 192- HAIZMANN (R.), BLICKLE (B.) - Arztl. Wschr. 6
(798), 1951.
- 193- HALE (D.E.) - Anesthesiology 9 (498), 1948.
- 194- HALSE (T.), HUMMEL (K.) - Arch. Klin. Chir. 269
(1), 1951.
- 195- HAMPTON (L.J.), LITTLE (Jr. D.M.) - Lancet I
(1299), 1953.
- 196- HANSEN (J.L.) - Acta Chir. Scand. 106 (304), 1953.
- 197- HARDAWAY (R.M.), Mc KAY (D.G.), WAHLE (Jr. G.H.),
TARTOCK (D.E.), EDELSTEIN (R.), HALL (R.M.),
BURNS (R.) - Am. J. Surg. 91 (24), 1956.
- 198- HARTMAN (F.W.) - Arch. Surg. 63 (728), 1951.
- 199- HAXHE (J.J.), LAMMERANT (J.), DE VISSCHER (M.) -
Acta Chir. Belg. 56 (558), 1957.
- 200- HEALEY (J.E. Jr.), CLARK (R.L.), GALLAGER (H.S.),
O'NEILL (P.), SHEENA (K.S.) - Ann. Surg. 155
(817), 1962.

- 201- HEDENBERG (L.), KORSAN-BENGTSEN (K.) - Acta Med. Scand. 172 (229), 1962.
- 202- HERMANISKY (F.), SPANKOVA (H.), MLEJNKOVA (M.) - Cas. Lek. Ces. 94 (1129), 1955. Exc. Med. II, 9 (568), 1956.
- 203- HERRERO (J.E.) - Medicamenta 6 (129), 1948. Exc. Med. IX, 3 (1260), 1949.
- 204- HINMAN (Jr. F.), BABCOCK (K.O.) - Surgery, 26 (633), 1949.
- 205- HIRSCH (H.H.), UNGEHEUER (E.), EISENBACH (J.), WERNITSCH (W.), JOTTEN (J.) - Der Anesth. 10 (167), 1961.
- 206- HODGKINSON (C.P.), PIFER (P.W.), REMP (D.G.) - Hosp. Med. Bull. 2 (44), 1954 - Exc. Med. II, 8 (1081), 1955.
- 207- HOROWITZ (H.I.), SPAET (T.H.) - J. Appl. Physiol. 16 (112), 1961.
- 208- HOUGIE (C.) - Proc. Soc. Exp. Biol. 101(132), 1959.
- 209- HOUSTON (N.R.) - Br. Med. J. 115 (272), 1947.
- 210- HOWARD (J.M.) - J.A.M.A. 173 (516), 1960.
- 211- HOWLAND (W.S.), ZUCKER (M.B.), CLIFFTON (E.E.) - Surgery 46 (948), 1959.
- 212- HOXWORTH (P.I.), HAESLER (Jr.W.E.) - Ann. Surg. 144 (336), 1956.
- 213- HOXWORTH (P.I.), HAESLER (Jr.W.E.) - J.A.M.A. 166 (1291), 1958.
- 214- HUDON (F.), DUPUIS (J.) - Laval Méd. 15 (598), 1950. Exc. Med. IX, 5 (912), 1951.
- 215- HYDE (G.M.), BERLIN (N.I.), PARSONS (R.J.), WHITTINGTON (B.) - Surg. Gyn. Obst. 95 (657), 1952.
- 216- IADEVAIA (F.), GOZZO (G.) - G. Med. Milit. 96 (602), 1949. Exc. Med. IX, 4 (901), 1950.
- 217- IATRIDIS (S.G.), FERGUSON (J.M.) - J. Clin. Invest. 41 (1277), 1962.

- 218- INGRAM (G.I.C.) - J. Clin. Path. 14 (356), 1961.
- 219- INTROZZI (A.S.), MANRIQUE (J.); RAFFAELE (T.) -
Ac. Arg. Cir. 34 (185), 1950. Exc. Med. IX, 5
(546), 1951.
- 220- JACOBS (R.G.), HOWLAND (W.S.), GOULET (A.H.)-
Anesthesiology 22 (342), 1961.
- 221- JAMPOLIS (R.W.), JENKINS (H.P.), 'NEWMAN' (M.M.),
NARDI (G.L.) - Surgery 22 (198), 1947.
- 222- JANNY (P.), SIMON (E.) - Presse Méd. 69 (336),
1961.
- 223- JENKINS (H.P.), OWEN (H.); SENZ (E.); JAMPOLIS
(R.W.). - Ann. Surg. 126(6), 1947.
- 224- JOHNSTON (C.L.Jr.), HJORT (P.F.) - J. Clin.
Invest. 40 (743), 1961.
- 225- JUNG (E.G.), DUCKERT (F.) - Schw. Med. Wschr.
90 (1239), 1960.
- 226- KASER-GLANZMANN (R.), LUSCHER (E.F.) - Thromb.,
Diath. Haem. 7 (480), 1962.
- 227- KINGMA (H.), DE LANGEN (C.D.) - Aeromed. Acta 4
(98), 1955. Exc. Med. II, 10(276), 1957.
- 228- KIUCHI (S.) - Shinshu Med. J. 8 (1063), 1959.
Exc. Med. IX, 15 (538), 1961.
- 229- KIUCHI (S.) - Shinshu Med. J. 8 (1071), 1959.
Exc. Med. IX, 15 (535), 1961.
- 230- KLOPSTOCK (R.), LEVEEN (H.H.), LEVITAN (P.I.)-
J. Thorac. Cardio. Surg. 38 (746), 1959.
- 231- KNEELAND (F.V.) - Ann. Surg. 127 (6), 1948.
- 232- KNIGHT (R.T.) - Can. Med. Ass. J. 55 (562), 1946.
Exc. Med. IX, 1 (8), 1947.
- 233- KOOTZ (F.), MATIS (P.) - Arch. Klin. Chir. 271
(436), 1952.
- 234- KOPPEL (J.L.), HOUGH (D.M.), ARSCOTT (P.M.),
OLWIN (J.H.) - Am. J. Physiol. 200 (143), 1961.
- 235- KOSAKI (G.) - Acta Haemat. Jap. 19 (144), 1956.
Exc. Med. II, 10 (552), 1957.

- 236- KROL (W.), CYBULSKI (L.), PELC (M.), JUSZCZYNSKI (M.) - Pol. Tyg. Lek. 12 (136), 1957. Exc. Med. IX, 12 (1000), 1958.
- 237- KUHN (H.) - Brunns Beitr. Klin. Chir. 184 (9), 1954.
- 238- LANDABURU (R.H.), BARNHART (M.I.), SEEGER (W.H.) - Am. J. Physiol. 201 (298), 1961.
- 239- LANDABURU (R.H.), SEEGER (W.H.) - Am. J. Physiol. 193 (169), 1958.
- 240- LANDABURU (R.H.), SEEGER (W.H.) - Am. J. Physiol. 198 (173), 1960.
- 241- LARROQUE (L.), BOURGEIX (C.) - Rev. de ORL 69 (380), 1948.
- 242- LASCH (H.G.), MECHERKE (K.), NUSSER (E.) - Dtsch. Arch. Klin. Med. 204 (1), 1957.
- 243- LATTER (R.), KNEELAND (F.V.) - Ann. Surg. 124 (28), 1946.
- 244- LAUFMAN (H.), PRESTON (F.W.), BOURDEAU (R.) - Arch. Surg. 63 (60), 1951.
- 245- LAVROVA (L.V.), CHEKEDOVA (L.K.) - Zdravookhr. Belor. 6 (53), 1960. Exc. Med. IX, 159(31), 1961.
- 246- LECOMTE (J.), BOUNAMEAUX (Y.), FISCHER (P.), OSTERRIETH (P.) - Arch. Int. Pharmacod. 97 (389), 1954.
- 247- LEE (R.E.), HOLZE (E.A.) - Proc. Soc. Exp. Biol. 76 (325), 1951.
- 248- LENSEN (I.), DEMEESTER (G.), BOUCKAERT (J.J.) - Verh. Kon. Ac. Geneesk. Belg. 17 (691), 1955. Exc. Med. II, 9 (1093), 1956.
- 249- LENZI (G.), SOTGIN (G.) - Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 28 (899), 1952. Exc. Med. II, 7 (217), 1954.
- 250- LE VEEN (H.H.), PASTERNAK (H.S.), LUSTRIN (I.), SHAPIRO (R.B.), BECKER (E.), HELFT (A.E.) - J.A.M.A. 173 (770), 1960.

- 251- LE VEEN (H.H.), RUBRICIUS (J.L.) - Surg., Gyn., Obst. 106 (368), 1958.
- 252- LE VEEN (H.H.), SCHATMAN (B.), FALK (G.) - Surg. Gyn. Obst. 109 (502), 1959.
- 253- LEWIS (F.J.W.), NOUR-ELDIN (F.) - Blood 20 (41), 1962.
- 254- LEWIS (G.P.) - J. Physiol. 140 (285), 1958.
- 255- LEWIS (I.) - Lancet 2 (150), 1951.
- 256- LEGER (L.), LANDE (M.), BEAUVILLAIN (A.) - Presse Méd. 57 (837), 1949.
- 257- LINCOLN (A.F.), MOORMAN (J.A.), SCHULZ (R.L.) - Surg., Gyn., Obst. 105 (541), 1957.
- 258- LITTLE (Jr. D.M.) - Anesthesiology 16 (320), 1955.
- 259- LOEHNING (R.W.), UEDA (I.), CZORNY (V.P.) - Anesthesiology 21 (363), 1960.
- 260- LORAND (L.) - Physiol. Rev. 34 (742), 1954.
- 261- LUDBROOK (J.), WYNN (V.) - Brit. Med. J. (523), 1958.
- 262- LUNDY (J.S.), ADAMS (R.C.), SELDON (T.H.), PENDER (J.W.), FAULCONER (Jr. A.), PAULSON (J.A.), RIDLEY (R.W.), OSBORN (J.E.), COURTIN (R.F.) - Proc. Mayo Clin. 25 (553), 1950. Exc. Med. IX, 6 (1068), 1951.
- 263- LYNN (R.B.), SCHACKMAN (R.) - Brit. Med. J. (333), 1951.
- 264- LYONS (C.), MAYERSON (H.S.) - J.A.M.A., 135 (9), 1947.
- 265- Mc DONALD (S.A.) - J. of Urol. 57 (812), 1947.
- 266- Mc DONALD (S.A.), MATTHEWS (W.H.) - J. of Urol. 57 (802), 1947.
- 267- Mc DONALD (S.A.), MATTHEWS (W.H.) - Can. Med. Ass. J. 58 (118), 1948. Exc. Med. IX, 3 (1118), 1949.
- 268- Mc DONOUGH (J.J.), MULLA (N.) - Am. J. Obst. Gyn. 82 (565), 1961.

- 269- Mc FARLANE (R.G.), MALLAM (P.C.), WITTS (L.J.),
BIDWELL (E.), BIGGS (R.), FRANKEL (G.Y.), HONEY
(G.E.), TAYLOR (K.B.) - Lancet 273 (251), 1957.
- 270- MACHT (D.I.) - Arch. Int. Pharmacod. 93 (325),
1953.
- 271- Mc INTOSH (R.) - Der Anaesth. 11 (67), 1962.
- 272- Mc NEAL (A.), HUTCHINSON (N.), Mc LAUGHLING (L.
D.) - South Med. J. 41 (434), 1948. Exc. Med.
IX, 3 (1116), 1949.
- 273- MADSEN (S.) - J.A.M.A. 155 (1331), 1954.
- 274- MADSEN(S.) - Ugeskr. Laeg. 116 (637), 1954. Exc.
Med. IX, 9 (897), 1955.
- 275- MAGATH (T.B.) - Surg. Gyn. Obst. 83 (674), 1946.
- 276- MAGGIO (G.) - Der Anaesth. 11 (75), 1962.
- 277- MALAMANI (V.) - Arch. Sci. Med. 95 (171), 1953.
Exc. Med. IX, 8 (529), 1954.
- 278- MALONEY (Jr. J.V.), HANDFORD (S.W.) - J. Appl.
Physiol. 6 (453), 1954.
- 279- MANDEL (E.), LAZERSON (J.) - N.E.J.Med. 265 (56),
1961.
- 280- MANN (F.D.) - Circul. Res. 5 (481), 1957.
- 281- MARAGLIANO (G.) - G. di Med. 5 (74), 1948. Exc.
Med. IX, 3 (851), 1949.
- 282- MARCHAL (G.), SAMAMA (M.), LEROUX (M.E.) - Sem.
Hôp. 38 (1985), 1962.
- 283- MARCHAL (G.), SAMAMA (M.), PROST (R.J.) - Le
Sang, 8 (709), 1960.
- 284- MARCUCCI (A.) - Clinica, 13 (277), 1951. Exc.
Med. IX, 7 (300), 1953.
- 285- MARGOLIS (J.) - Nature, 178 (805), 1956.
- 286- MARGOLIS (J.) - J. Physiol. 144 (1), 1958.
- 287- MARIN (H.M.), LEMIEUX (J.), MUELLER (L.) - Surg.
Gyn. Obst. 113 (293), 1961.
- 288- MARINO (H.), NIKLISON (J.) - Pr. Med. Arg. 37

- (97), 1950. Exc. Med. IX, 4 (1033), 1950.
- 289- MATHEY (J.) - Mém. Ac. Chir. 78 (302), 1952.
- 290- MATTHIAS (A.M.), PENFOLD (M.J.) - Lancet, I (1218), 1962.
- 291- MATZKE (J.), JENSEN (R.S.), RYGG (I.H.) - Acta Chir. Scand. 122 (208), 1961.
- 292- MAUER (H.), SCHARF (J.), BAUER (E.) - Dtsch. Med. Wschr. 74 (788), 1949.
- 293- MAYER (A.) - Surgery, 33 (79), 1953.
- 294- MENEZEL, DREYFUS - J. Lab. Clin. Med. 56 (14), 1960.
- 294a- MEYER (L.M.), BERLIN (N.L.), HYDE (G.M.), PARSONS (R.J.), WHITTINGTON (B.) - Surg. Gyn. Obst. 94 (712), 1952.
- 295- MILLER (B.J.), GIBBON (Jr. J.H.), ALLBRITTEN (Jr. F.F.) - J. Thor. Surg. 18 (605), 1949.
- 296- MILLER (J.A.), FONKALSRUD (E.W.), LATTI (H.L.), MALONEY (J.V. Jr.) - Surgery, 51 (448), 1962.
- 297- MINO (R.A.) - Delaware ST. Med. J. 22 (63), 1950. Exc. Med. IX, 4 (1582), 1950.
- 298- MINOZZI (A.) - Acta vitam. 4 (262), 1950. Exc. Med. II, 5 (126), 1952.
- 299- MISIRLIOGLU (Y.I.), LILLEHEI (C.V.) - Angiology 13 (185), 1962.
- 300- MIXTER (Jr. G.) - Am. J. Physiol. 172 (446), 1953.
- 301- MORRIS (Jr. G.C.), MOYER (J.H.), SNYDER (H.B.), HAYNES (Jr. B.W.) - Ann. Surg. 138 (5), 1953.
- 302- MUIR (I.F.K.), LATHAM (J.W.) - Brit. J. Plast. Surg. 7 (323), 1955.
- 303- MULLERTZ (S.) - Arch. Biochem. 41 (235), 1952.
- 304- MULLERTZ (S.), LASSEN (M.) - Proc. Soc. Exp. Biol. 82 (264), 1953.
- 305- MURPHY (J.J.), GLANTZ (W.), SCHOENBERG (H.W.) - J. of Urol. 85 (882), 1961.

- 306- MURRAY (G.) - Can. Med. Ass. J. 71 (439), 1954.
- 307- MURRAY (M.) - Am. J. Clin. Path. 36 (500), 1961.
- 308- MUSTARD (J.F.) - Acta Haemat. 18 (80), 1957.
- 309- MUZZULINI (G.), MINOLA (C.G.), ROLLINO (A.) -
Min. Chir. 10 (1239), 1955. Exc. Med. IX, 10
(894), 1956.
- 310- NADLER (S.B.), HIDALGO (J.U.), BLOCH (T.) -
Surgery 51 (224), 1962.
- 311- NATELLIS (F.), BORRI (B.) - Atti Soc. Rom. Chir.
8 (49), 1951. Exc. Med. IX, 6 (1347), 1952.
- 312- NEFT (L.G.), DUGDALE (M.), BIGGS (A.W.), RAINES
(S.L.) - J. of Urol. 85 (329), 1961.
- 313- NEUMEYER (G.) - Brunns Beitr. Klin. Chir. 178
(311), 1949.
- 314- NEUSTRUP (N.), MILOWSKY (J.) - N.Y.St.J.Med.
51 (2520), 1951.
- 315- NICHOLSON (M.J.) - Surg. Clin. N. Am. 30 (727),
1950.
- 316- NICHOLSON (M.J.), JENSEN (F.G.) - Curr. Res.
Anesth. 31 (27), 1952.
- 317- NIEWIAROWSKI (S.), PANASEWICZ (J.) - Bull. Ac.
Polon. Sci. 2 (121), 1954. Exc. Med. II, 8
(563), 1955.
- 318- NILSSON (I.M.), SWEDBERG (J.) - Acta Chir.
Scand. 117 (47), 1959.
- 319- NITTIS (S.), LADOPOULOS (C.), SCHWIMMER (M.) -
Bull. N.Y. Med. Coll. 16 (86), 1953. Exc. Med.
IX, 8 (1482), 1954.
- 320- OCHSNER (A.) - Ac. Arg. Cir. 30 (950), 1946.
Exc. Med. IX, 1 (398), 1947.
- 321- O'DONNELL (T.V.) - Proc. Univ. Otago Med. Sch.
33 (36), 1955. Exc. Med. II, 9 (631), 1956.
- 322- OFFENKRANTZ (F.M.), MARGOLIN (S.), JACKSON (D.) -
J. Med. Soc. N.J. 50 (253), 1953. Exc. Med.
IX, 7 (1358), 1953.

- 323- OLIVER (L.C.), BLAINE (G.) - Brit. J. Surg. 37 (307), 1950.
- 324- OLLENDORFF (P.) - Thromb. Diath. Haem. 6 (104), 1961.
- 325- OLLENDORFF (P.), STORM (O.), RYGG (I.), ARNFRED (E.) - Acta Chir. Scand. 122 (217), 1961.
- 326- ØLLGAARD (E.) - Thromb. Diath. Haem. 6 (86), 1961.
- 327- OLWIN (J.H.), WAHL (F.J.) - Surg. Gyn. Obst. 86 (203), 1948.
- 328- OTTAVIANI (P.), MANAI (G.) - G. Clin. Med. 38 (669), 1957. Exc. Med. II, 11 (671), 1958.
- 329- OWREN (P.A.), RAPAPORT (S.I.), HJORT (P.), AAS (K.) - Sang, 25 (752), 1955.
- 330- PALOS (L.) - Orvosi Hetilap 69 (366), 1948. Exc. Med. IX, 3 (1214), 1949.
- 331- PALOS (L.A.) - Orvosok Lapja 4 (1653), 1948. Exc. Med. II, 2 (1172), 1949.
- 332- PALOS (L.A.) - Orvosi Hetilap 89 (308), 1948. Exc. Med. II, 3 (332), 1950.
- 333- PALOS (L.A.) - Schw. Med. Wschr. 78 (1230), 1948.
- 334- PALOS (L.A.) - Acta Med. Scand. 134 (221), 1949.
- 335- PAOLETTI (G.), MONTINI (T.), RICCININI (F.) - Sperimentale 108 (531), 1958. Exc. Med. II, 13 (799), 1960.
- 336- PAPPER (E.M.), REAVES (D.P.) - Anesthesiology 8 (407), 1947.
- 337- PAQUIN (Jr. A.J.), MARSHALL (V.F.), NATHANSON (B.) - Ann. Surg. 141 (1), 1955.
- 338- PAREIRA (M.D.), SERKES (K.D.), LANG (S.) - Surgery 52 (378), 1962.
- 339- PARKINS (W.M.), PERLMUTT (J.H.), VARS (H.M.) - Am. J. Physiol. 173 (403), 1953.
- 340- PARROT (J.L.), GABÉ (G.) - C.R. Soc. Biol. 144 (1610), 1950.

- 341- PARSLOE (G.), DEUTSCH (H.), ORTH (O.S.) - Curr. Res. Anesth. 33 (358), 1954.
- 342- PARSONS (W.H.) - Surg. Gyn. Obst. 102 (241), 1956.
- 343- PARSONS (W.H.), WILLIAMS (W.T.), FORSYTHE (L.J.) - Ann. Surg. 135 (6), 1952.
- 344- PASCUZZI (C.A.), SPITTEL (J.A.Jr.), THOMPSON (J. H.Jr.), OWEN (C.A.Jr.) - J. Clin. Invest. 40 (1006), 1961.
- 345- PECORA (D.V.) - Surgery 84 (128), 1962.
- 346- PELLEGRINI (A.), PELLEGRINI (G.F.) - Arch. Ital. ORL 60 (381), 1949. Exc. Med. IX, 4(1157), 1950.
- 347- PERKINS (H.A.), HARKINS (G.), GERBODE (F.), ROLFS (M.R.), ACRA (D.J.) - J. Clin. Invest. 40 (1421), 1961.
- 348- PERRY (F.A.), RANDALL (H.T.), POPPEL (J.W.), ROBERTS (K.E.) - Surg. Clin. N. Am. 36 (301), 1956.
- 349- PETRINA (N.), SPECIALE (L.) - Chir. Torac. 10 (144), 1957 - Exc. Med. IX, 12 (1026), 1958.
- 350- PIERCE (V.J.), BOYAN (C.P.), MASTERSON (J.G.) - Surg. Gyn. Obst. 96 (310), 1953.
- 351- PIERCE (E.C. Jr.), VANDAM (L.D.) - Anesthesiology 23 (478), 1962.
- 352- PIFER (P.W.), BLOCK (M.A.), HODGKINSON (C.P.) - Surg. Gyn. Obst. 103 (129), 1956.
- 353- PINNA (C.D.) - Chir. Ital 8 (115), 1955. Exc. Med. IX, 10 (1039), 1956.
- 354- POLLER (L.) - J. Clin. Path. 8 (331), 1955.
- 355- PORRO (A.) - Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 23 (674), 1947. Exc. Med. IX, 2 (1094), 1948.
- 356- POTICHA (S.M.), LEWIS (F.J.) - J. Thorac. Surg. 41 (105), 1961.
- 357- PRESTON (F.W.), HOHF (R.), TRIPPEL (O.) - Quart. Bull. N.W. Univ. Med. Sch. 30 (138), 1956. Exc. Med. II, 10 (305), 1957.

- 358- PRICE (H.L.), CONNER (E.H.), ELDER (J.D.),
DRIPPS (R.D.) - J. Appl. Physiol. 4 (629), 1952.
- 359- PUIGVERT (A.), COLS (A.), MAS-OLIVER (A.),
NOGUERA (A.) - Schw. Med. Wschr. 81 (1280), 1951.
- 360- QUICK (A.J.) - Am. J. Med. Sci. 220 (538), 1950.
- 361- QUINBY (W.C.) - N.E.J. Med. 235 (609), 1946.
- 361a- RAMCINO (L.), BIRAGHI (E.) - Arch. Ital. Chir.
78 (267), 1954. Exc. Med. IX, 9 (1173), 1955.
- 362- RASHKIND (W.J.), LEWIS (D.H.), HENDERSON (J.B.),
HEIMAN (D.F.), DIETRICK (R.B.) - Am. J. Physiol.
175 (415), 1953.
- 362a- RATNOFF (O.D.), DAVIE (E.W.), MALLET (D.L.) -
J. Clin. Invest. 40 (803), 1961.
- 363- RATNOFF (O.D.), ROSENBLUM (J.M.) - Am. J. Med.
25 (160), 1958.
- 364- READ (R.C.), KUIDA (H.), JOHNSON (J.A.) - Am. J.
Physiol. 192 (609), 1958.
- 365- REINHOLD (J.G.), VON FRIJTAG DRABBLE (C.A.J.),
NEWTON (M.), THOMAS (J.) - Arch. Surg. 65
(706), 1952.
- 366- REISER (H.), FOX (D.S.), JENKINS (H.P.) - Ann.
Surg. 123 (3), 1949.
- 367- RESSEL (G.) - Der Anaesth. 7 (33), 1958.
- 368- RICKETTS (C.R.) - Nature, 169 (970), 1952.
- 369- RICKHAM (P.P.) - Arch. Dis. Childh. 29 (304), 1954.
- 370- RIDDLE (Jr. A.C.) - Oral Surg. 8 (617), 1955. Exc.
Med. II, 9 (893), 1956.
- 371- RIVA (D.) - Gazz. Int. Med. Chir. 59 (718), 1954.
Exc. Med. IX, 9 (387), 1955.
- 371a- ROCCO (B.) - Acta Anesth. 2 (205), 1951. Exc.
Med. IX, 6 (346), 1952.
- 372- ROE (C.F.), GARDINER (A.J.S.), DUDLEY (H.A.F.) -
Lancet, I (672), 1962.
- 373- ROE (B.B.), ZANGER (L.C.C.), BEHNKE (J.C.) -
Surgery 51 (112), 1962.

- 374- REGISTER (C.) - Arch. Int. Pharmacod. 89 (28), 1952.
- 375- ROLAND (D.), BAUMANN (P.) - Anesth. et Analg. 16 (396), 1959.
- 376- ROSSI (R.) - Arch. Chir. Tor. 7 (149), 1953. Exc. Med. IX, 7 (797), 1953.
- 377- ROTHNIE (N.G.) - Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 29 (102), 1961.
- 378- ROYSTER (H.P.), PENDERGRASS (H.P.), WALKER (L.M.), BARNES (M.) - Transact. South. Surg. Ass. 62 (307), 1950. Exc. Med. IX, 6 (1630), 1952.
- 379- ROYSTER (H.P.), PENDERGRASS (H.P.), WALKER (G.M.), BARNES (M.) - Ann. Surg. 133 (6), 1951.
- 380- RUESCH (M.), MIYATAKE (S.), BALLINGER (C.M.) - J.A.M.A. 172 (1476), 1960.
- 381- RUIZ BUITRAGO (P.), FIGUERAS AYMERICH (D.), GOMEZ SANCHEZ (J.) - Arch. Med. Esp. 15 (25), 1952. Exc. Med. IX, 7 (320), 1953.
- 382- SADOVE (M.S.), WYANT (G.M.), GLEAVE (G.) - Arch. Surg. 68 (779), 1954.
- 383- SAFAR (P.) - Surgery 37 (1002), 1955.
- 384- SALZSTEIN (H.C.), LINKNER (L.M.) - J.A.M.A. 149 (722), 1952.
- 385- SANSEVERINO (E.) - Rif. Med. 66 (456), 1952. Exc. Med. IX, 6 (1589), 1952.
- 386- SARKAR (N.K.), CHATERJEE (G.), BANERJEE (R.) - Bull. Calcutta Sch. Trop. Med. 4 (12), 1956. Exc. Med. II, 9 (744), 1956.
- 387- SAUNDERS (P.) - Anesthesiology 10 (743), 1949.
- 388- SAUVAGE (Y.), HOFFMANN (T.) - Med. Klin. 47 (1515), 1952.
- 389- SAWYER (P.N.), DENNIS (C.), WESOLOWSKI (S.A.) - Ann. Surg. 154 (556), 1961.
- 390- SCARFF (J.E.), STOOKEY (B.), GARCIA (F.) - Neurosurg. 6 (304), 1949.
- 391- SCATCHARD (G.) - Ann. N.Y. Ac. Sci. 55(455), 1952.

- 392- SCHLECHTER (D.C.), NEALON (Jr.T.F.), GIBBON (Jr. J.H.) - Surg. Gyn. Obst. 108 (1), 1959.
- 393- SCHENK (Jr.W.G.), MENNO (A.D.) - J. Thorac.Surg. 41 (776), 1961.
- 394- SCHOTTES (H.) - Beitr. Klin. Chir. 181 (87), 1950.
- 395- SCUDDER (S.T.), SPEER (E.), CUSTIS (D.L.) - N. W.Med. 47 (740), 1948. Exc. Med. IX,3 (137B), 1949.
- 396- SEEGER (W.H.), LANDABURU (R.H.), HOLBURN (R.R.), TOCANTINS (L.M.) - Proc. Soc. Exp. Biol. 95 (583), 1957.
- 397- SEEGER (W.H.), MARCINIAK (E.) - Feder. Proc. 21 (57), 1962.
- 398- SELDON (T.H.) - Surg. Gyn. Obst. 84 (1124), 1947.
- 399- SELDON (T.H.) - Miss. Vall. Medj. 71 (124), 1949. Exc. Med. IX, 4 (496), 1950.
- 400- SENNEVILLE, HERBEAU - Lille Chir. 4 (32), 1949.
- 401- SERRANO (S.) - Chir. Torac. 5 (98), 1952. Exc. Med. IX, 7 (321), 1953.
- 402- SHACKLETON (R.P.W.) - Brit. Med. J. (1054), 1951.
- 403- SHAFRIR (E.), DE VRIES (A.) - J. Clin. Invest. 35 (1183), 1956.
- 404- SHANBERGE (J.N.), REGAN (E.E.), TALARICO (L.), BUSIEK (B.) - J. Lab. Clin. Med. 58 (23), 1961.
- 405- SHANBERGE (J.N.), SARELIS (A.), REGAN (E.E.) - J. Lab. Clin. Med. 54 (501), 1959.
- 406- SHERRY (S.), TROLL (W.), GLUECK (H.) - Physiol. Rev. 34 (736), 1954.
- 407- SIMON (E.) - Anesth. et Analg. 14 (692), 1957.
- 408- SIRCAR (P.) - Proc. Soc. Exp. Biol. 87 (194), 1954.
- 409- SLOCUM (H.C.), COOPER (B.M.), ALLEN (C.R.) - Anesthesiology 11 (427), 1950.
- 410- SMITH (R.H.) - Anesthesiology 19 (752), 1958.
- 411- SMITH (R.M.) - J.A.M.A. 161 (1124), 1956.

- 412- SOBOTKA (H.), ADELMAN (N.) - Proc. Soc. Exp. Biol. 75 (789), 1950.
- 413- SOULIER (J.P.) - Presse Méd. 64 (610), 1956.
- 414- SOULIER (J.P.), MATHEY (J.), LE BOLLLOCH (A.G.), DAUMET (P.), FAYET (H.) - Rev. Hématol. 7 (30), 1952.
- 415- SOULIER (J.P.), PROU-WARTELLE (O.) - Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 4 (932), 1959.
- 416- STAGER (W.R.) - Arch. Surg. 63 (78), 1951.
- 417- STANTON (J.R.), LYON (R.P.), FREIS (E.D.), SMITHWICK (R.H.) - Surg. Gyn. Obst. 89 (181), 1949.
- 418- STATE (D.) - Arch. Surg. 58 (284), 1949.
- 419- STENER (B.) - Acta Chir. Scand. 123 (360), 1962.
- 420- STEPHEN (C.R.), MARTIN (R.C.), BOURGEOIS-CAVARDIN (M.) - J.A.M.A. 158 (525), 1955.
- 421- STEVENSON MOORE (W.K.) - Brit. Med. J. 116 (858), 1948.
- 422- STONE (H.H.), Mc KRELL (T.N.), WECHSLER (R.L.) - Anesthesiology 16 (168), 1955.
- 423- STOVNER (J.), LINDELL (S.) - Nord. Med. 47 (206), 1952. Exc. Med. IX, 7 (7), 1953.
- 424- STRAUS (B.), TORRES (J.) - J.A.M.A. 151 (699), 1953.
- 425- STRAWITZ (J.G.), HOWARD (J.M.), ARTZ (C.P.) - Arch. Surg. 70 (233), 1955.
- 426- SUIRE (P.), GORDJI (M.) - Ann. de Chir. 32 (681), 1956.
- 427- TAGNON (H.J.), SCHULMAN (P.), WHITMORE (W.F.), LEONE (L.A.) - Am. J. Med. 15 (875), 1953.
- 428- TAGNON (H.J.), WHITMORE (Jr.W.F.), SCHULMAN (N. R.) - Cancer 5 (9), 1952.
- 429- TAGNON (H.J.), WHITMORE (Jr.W.F.), SCHULMAN (P.), KRAVITZ (S.C.) - Cancer 6 (63), 1953.
- 430- TEMPLETON (J.Y.), FINLEY (Jr.R.K.) - Surg. Clin.

- N.Am. 32 (1791), 1952.
- 431- TEODDRESCU-EXARCU (I.), IONESCU (C.), CLOPOTARU (M.) - Stud. Cercet. Fiziol. 4 (559), 1959.
Exc. Med. II, 13 (1193), 1960.
- 432- THEILEN (E.O.), PAUL (M.H.), GREGG (D.E.) - J. Appl. Physiol. 7 (248), 1954.
- 433- THERON (P.), ALLAN (J.C.), SHAR (R.), KRAMER (M.S.) - S. Afr. J. Med. Sci. 17 (53), 1952.
Exc. Med. IX, 7 (777), 1953.
- 434- THORSEN (G.) - Transact. N. Surg. Ass. 23 (126), 1947. Exc. Med. IX, 3 (848), 1949.
- 435- TING (K.S.), LIVINGSTONE (H.M.), ALLEN (J.G.) - Anesthesiology 13 (594), 1952.
- 436- TZANCK (A.), ANDRE (R.) - Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 63 (596), 1947.
- 437- UMIKER (W.), HODGSON (P.) - J. Mich. Med. Soc. 58 (389), 1959. Exc. Med. IX, 14 (196), 1960.
- 438- VANDERVEEN (J.L.), Mc GOVERN (J.J.), BUNKER (J. P.), GOLDSTEIN (R.) - Anesthesiology 23 (92), 1962.
- 439- VAN GAASBECK (W.M.) - Ned. Milit. Geneesk. T.9 (114), 1956. Exc. Med. II, 10 (554), 1957.
- 440- VARA-LOPEZ (R.), DURAN-SACRISTAN (H.) - Chirurg 22 (6), 1951.
- 441- VERMEULEN-CRAUCH - Lancet I (747), 1962.
- 442- VITALE (A.) - G. Ital. Chir. 5 (573), 1949. Exc. Med. IX, 4 (155), 1950.
- 443- VON KAULLA (K.N.), SMITH (R.L.) - Proc. Exp. Biol. Med. 106 (530), 1961.
- 444- VON KAULLA (K.N.), SWAN (H.) - J. Thorac. Surg. 36 (857), 1958.
- 445- WAALER (B.A.) - Scand. J. Lab. Clin. Invest. 9 (322), 1957.
- 446- WATSON (W.E.), SMITH (A.C.), SPALDING (J.M.K.) - Brit. J. Anaesth. 34 (278), 1962.

- 447- WELLS (C.A.), MARCUS (R.) - Brit. J. Urol. 21 (223), 1949.
- 448- WEISS (A.G.), KOEBELE (F.), KORSEC (G.), STUBER-
Presse Méd. 61 (58), 1953.
- 449- WILFLINGSEDER (P.) - Chirurg 24 (105), 1953.
- 450- WILKINSON (A.W.), STOREY (I.D.E.) - Lancet I (1269), 1954.
- 451- WILLMAN (V.L.), HANLÖN (C.R.) - Ann. Surg. 143 (660), 1956.
- 452- WILLOUGHBY (M.L.N.), ALLINGTON (M.J.) - J. Clin. Path. 14 (381), 1961.
- 453- WILMS (H.) - Zbl. Chir. 85 (1575), 1960.
- 454- WILSON (W.C.) - Edinb. Med. J. 57 (30), 1950.
- 455- WITTER (J.A.) - Arch. Surg. 56 (178), 1958.
- 456- WOJTEK (E.) - Dtsch. Gesundheitsw. 6 (731), 1951.
Exc. Med. IX, 6 (191), 1952.
- 457- WOODHALL (B.), ODOM (G.L.), STEPHEN (C.R.),
Mc CLURE (C.), NEIL (W.R.) - Arch. Surg. 69 (496), 1954.
- 458- WORINGER (E.), BROGLY (G.), DORGLER (R.) -
Anesth. et Analg. 11 (18), 1954.
- 459- YIENGST (M.J.), SHOCK (N.W.) - J. Appl. Physiol. 17 (195), 1962.
- 460- ZABBAN (M.) - G. Gerontol. 2 (307), 1954. Exc.
Med. II, 8 (392), 1955.
- 461- ZABISCH (K.) - Schw. Med. Wschr. 90 (378), 1960.
- 462- ZACCARINI (C.), ZOTTI (G.C.) - Acta Anaesth. 3 (173), 1952. Exc. Med. IX, 7 (317), 1953.
- 463- ZASLAWSKI (M.) - Helv. Chir. Acta 19 (53), 1952.
- 464- ZATZ (I.) - Seara Med. 6 (377), 1951. Exc. Med. IX, 7 (300), 1953.
- 465- ZUCKER (M.B.), BORRELLI (J.) - J. Appl. Physiol. 7 (432), 1955.
- 466- ZWEIFACH (B.W.), METZ (D.B.) - J. Clin. Invest. 34 (683), 1955.
-

